Ein Beitrag zur Freisetzung von Arzneistoffen aus Depotformen unter Aethanolbelastung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
im
Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Yalçin Topaloğlu
aus Istanbul

1974

Ein Beitrag zur Freisetzung von Arzneistoffen aus Depotformen unter Aethanolbelastung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
im
Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Yalçin Topaloğlu
aus Istanbul

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Referent: Prof. Dr. K.-H. Frömming

2. Referent: Prof. Dr. A. Kreutzberger

Tag der mündlichen Prüfung:

Tag der Promotion: 5.9.1974

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K.-H. Frömming durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. K.-H. Frömming danke ich für das Überlassen des Themas und seine beim Beschaffen aller erforderlichen Hilfsmittel freundliche Unterstützung.

Herrn Dr. med. F. Fischer, Bariumsulfat-Forschungsinstitut, 1 Berlin 65, danke ich für die Möglichkeit der Durchführung der radiographischen Untersuchungen.

Dank schulde ich auch Herrn Prof. Dr. G. Schenck und Herrn Prof. Dr. H. Loth.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	9
2. Allgemeiner Teil	15
2.1. Erläuterungen zur Nomenklatur	15
2.2. Acetylsalicylsäure als Arzneistoff	16
2.3. Die Auswahl der Hilfsstoffe	18
2.3.1. Löslichkeitsuntersuchungen von Hilfs=stoffen	19
2.3.2. Visuelle Beobachtung der Auflösung von Hilfsstoff-Tabletten	25
2.3.3. Löslichkeitsuntersuchungen von Hilfs=stoff-Tabletten	29
2.4. Physikalisch-chemische Veränderungen der künstlichen Verdauungsflüssigkeiten durch Aethanolzusatz	32
2.4.1. Änderung der pH-Werte aethanolischer Mischungen	33
2.4.2. Änderung der Oberflächenspannung durch Aethanol	35
2.5. In vitro Arzneistoff-Liberation	37
2.6. Zerfallszeit einfacher Acetylsalicylsäure-Tabletten unter Aethanoleinfluß	38
2.7. Dissolution test von Acetylsalicylsäure-Depot-Tabletten	39
2.8. Harn-Exkretion nach peroraler Einnahme von Acetylsalicylsäure-Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1	47

Seite

2.8.1. Eliminationskinetik 49

2.8.2. Harn-Exkretion nach peroraler Einnahme von Acetylsalicylsäure-Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1 58

2.8.3. Resorptionsrate 68

2.9. Untersuchungen mit der Endoradiosonde 68

2.9.1. Versuchsanordnung für die Untersuchung von Eudragit ret 1-Depot-Tabletten 75

2.9.2. In vitro Simulation mit der Endo= radiosonde 78

2.9.3. In vivo Untersuchungen mit der Endo= radiosonde 85

2.10. Radiographie mit Bariumsulfat-Depot-Tabletten 99

3. Statistische Berechnungen 117

4. Zusammenfassung 141

5. Experimenteller Teil 145

6. Literatur 161

1. EINLEITUNG und PROBLEMSTELLUNG

Eine optimal entwickelte, peroral zu applizierende Arznei=form kann in der Hand des Patienten durch falsche Anwendung, die häufig auf mangelnde Aufklärung zurückzuführen ist, zu einer Verminderung oder einer Verstärkung der Wirkung führen.

Das Zerkauen magensaftresistent überzogener peroraler Arznei=formen kann den beabsichtigten Effekt vollständig zunichte=machen; die Einnahme von Antacida zusammen mit coffeinhalti=gen Flüssigkeiten, wie Kaffeebohnen-, Colanuß- oder Mate-Aus=zügen, erfordert durch die hierbei erfolgte Stimulierung der Magensaftproduktion eine höhere Dosierung des Antacidum als ohne Coffeingabe notwendig wäre. Auch die Aufnahme von Lebens=mitteln unter gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln rückt in das Blickfeld der Pharmazeutischen - Technologie und Bio=pharmazie, nachdem man bereits vor Jahren einen Synergismus zwischen Tyrosin verschiedener Käsesorten und Arzneimitteln festgestellt hatte (1). Crounse fand, daß die perorale Resorption des Griseofulvins im Zusammenhang mit einer fett=reichen Mahlzeit wesentlich verbessert werden kann, als wenn das Antibiotikum nüchtern oder mit einer eiweißreichen Nahrung verabfolgt wird (7).
Als Folge hiervon können Veränderungen der Löslichkeiten und Lösungsgeschwindigkeiten des Pharmakons auftreten. Erhöhung des pH-Werts des Magens kann die Resorptionsrate eines aciden Wirkstoffs infolge Verringerung der Lipophilie re=duzieren; die Widerstandsfähigkeit eines magensaftresistenten

1.

Überzugs kann hierdurch vermindert werden.

Durch die Magenfülle kann aber auch die Physiologie des Magen-Darm-Kanals, wie z.B. die Entleerungsrate des Magens, beeinflußt werden. Grundsätzlich müssen veränderte Resorptionsbedingungen im Nüchtern-Zustand und nach Nahrungsaufnahme in Betracht gezogen werden.

Häufig lassen aber auch die Anweisungen des Arztes oder des Herstellers Fragen offen. So wird zwar meist die Häufigkeit der Einnahme angegeben, aber der Patient wird oft im Unklaren darüber gelassen, ob das Medikament vor oder nach dem Essen, mit viel oder wenig Flüssigkeit u.s.w. zu nehmen sei.
Die Problematik, die für den der Landessprache Unkundigen besteht, sei nur am Rande vermerkt.

Unklarheiten darüber, wie ein Arzneimittel einzunehmen ist können schon durch die - wie man glauben sollte - klare Empfehlung "mit Flüssigkeit einzunehmen" entstehen. Neben den bereits erwähnten coffeinhaltigen Getränken, die tunlichst bei der Einnahme von Antacida vermieden werden sollte, gibt es heute eine ziemlich umfangreiche Palette im Handel befindlicher Erzeugnisse, angefangen von Limonaden, Fruchtsäften, Gemüse-Preßsäften, Mineralwässern künstlicher oder natürlicher Herkunft bis zu Milch und deren trinkfertigen Zubereitungen, die jederzeit greifbar sind.

1.

Mehrere Autoren stellten fest, daß die Einnahme von Tetra=cyklin-Präparaten mit Milch eine wesentliche Verringerung der Bioverfügbarkeit dieser Antibiotika mit sich bringt, da die in dieser Flüssigkeit enthaltenen Kalzium-Ionen mit Tetracyklinen einen nicht resorbierbaren Komplex ergeben (8).

Nicht geringer ist das heute einem großen Konsumentenkreis offerierte Angebot an alkoholhaltigen Getränken und deren laufend steigender Verbrauch; auch Alkoholika müssen als Flüssigkeit bei der Einnahme von Arzneimitteln in Betracht gezogen werden. Sie treten häufig an die Stelle des früher üblichen Quell- oder Leitungswassers.
Einer gleichzeitigen Einnahme von Alkohol und Arzneimitteln wird seit längerer Zeit eine erhebliche Bedeutung im Zu=sammenhang mit der Sicherheit im Straßenverkehr beigemessen. Dies veranlaßte zahllose Untersuchungen über die Wirkungs=verstärkungen von Pharmaka unter Alkoholbelastung, was bei nachweislich synergistischen Wirkungen zwischen Arzneistoff und Alkohol zu Warnhinweisungen in den betreffenden Arznei=mittel-Packungen führte (9).

Die Entwicklung peroraler Arzneiformen hat in den vergangenen Jahren unzählige Variationen der Zubereitung und Herstellung hervorgebracht, die die jeweilige Anwendung für therapeutische Zwecke gezielt zu optimieren suchten.
Das gilt insbesonders für die peroral einzunehmenden Arznei-formen. Durch Einsatz neuer Hilfsstoffe versuchte man die

1.

Wirkstofffreigabe aus einfachen Tabletten immer mehr zu beschleunigen oder retardierenden Arzneiformen (Kapseln, Dragees und Tabletten) eine über möglichst mehrere Stunden gleichbleibende Pharmakonliberation zu verleihen. Die einzelne Arzneiform wurde bis in den Bereich des Mikromaßstabes- Mikrokapseln- oder in neuester Zeit bis in den Bereich der Nanokapsel (10^{-6}mm) reduziert (10).
Wir müssen davon ausgehen, daß jede Arzneiform ein "pharmakonabgebendes System" darstellt; jede Abwandlung im Herstellungsprozeß eines Medikaments kann dazu führen, die Freigabe des in ihm enthaltenen Wirkstoffs und damit auch die therapeutische Wirkung zu verändern.
Dem alkoholischen Getränk kommt bei der Einnahme eines peroral einzunehmenden Medikaments eine besondere Bedeutung zu, weil die Lipophilie von Aethanol gegenüber der des Wassers so gesteigert ist, daß viele organische Substanzen durch Aethanol besser gelöst werden. Folglich sollte erwartet werden, daß sich dies auf die im Medikament befindlichen organischen Verbindungen auswirken kann, wobei natürlich die vorliegende Alkoholkonzentration eine entscheidende Rolle spielen sollte.
Solche veränderten Löslichkeiten können gegenüber dem Pharmakon und den in der Arzneiform befindlichen Hilfsstoffen wirksam werden. Es wurde daher für möglich gehalten, daß einer Arzneiform durch Zusatz eines bestimmten Hilfsstoffs erteilter Liberationseffekt hierdurch verändert wird

1.

oder gar verloren geht. Ein in verdünnten alkoholischen Lösungen löslicher Hilfsstoff kann seinen Depot-Effekt nicht in optimaler Weise ausüben, wenn er hierzu in den Magen-Darm-Säften unlöslich sein muß. Von einem in alkoholischer Lösung teilweise löslichen Überzug kann man keine völlige Magensaft=resistenz mehr erwarten. Die Folge hiervon sollte durch die geänderte Liberationsgeschwindigkeit dann eine veränderte Resorptionsgeschwindigkeit sein. Das hat jedoch dann auch eine Veränderung der weiteren Verteilung des Pharmakons im menschlichen Körper und der anschließenden Ausscheidung zur Folge.

Nach Wagner läßt sich leicht die Verteilung eines Pharma=kons mit Hilfe des sogenannten ADME-Modells (11) beschrei=ben, das durch Ritschel zum LADME-Modell erweitert wurde (2). Hierunter versteht man Liberation - Absorption (= Resorp=tion) - Distribution - Metabolismus - Elimination. Es trägt der Tatsache Rechnung, daß die Resorption eines Arzneistoffes primär von der Bioverfügbarkeit abhängt, die ihrerseits entscheidend von den physikalischen, physi=kalisch-chemischen und chemischen Eigenschaften des Pharma=kons und dessen Konzentration am Resorptionsort abhängt.

Es war für uns überraschend, daß wir in der Literatur keine Hinweise auf in vitro oder in vivo Untersuchungen finden konnten, die sich mit der Aethanoleinwirkung auf die erste

1.

biopharmazeutische Phase der Liberation eines Arzneistoffs aus Arzneiformen beschäftigen.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher erstmals diese Frage behandelt werden. Es sollte untersucht werden, ob durch gleichzeitige Einnahme von Aethanol die Freisetzung des Arzneistoffs aus Depot-Formen beeinflußt werden kann und damit eine Änderung der Resorptionsvoraussetzungen erfolgt.

2. ALLGEMEINER TEIL

2.1. Erläuterungen zur Nomenklatur

Die in der Literatur verwendeten Bezeichnungen für Arznei=stoff- bzw. Wirkstoff-Abgabe, -Freigabe, -Freisetzung u.ä. wurden einheitlich durch den von Ritschel empfohlenen " terminus technicus " Liberation ersetzt (3).
Für die Permeation von Stoffen durch biologische Membranen wurde der Begriff Resorption anstelle von Absorption ver=wendet; einmal soll Verwechslungen mit " Adsorption " vorgebeugt werden, zum anderen sollen hierunter auch Vor=gänge verstanden werden, die nicht auf molekularer Ab=sorption beruhen, wie z.B. die Pinocytose.
Für als " signifikant " bezeichnete Untersuchungsergeb=nisse sind die rechnerischen Prüfungen durchgeführt und im Abschnitt " Statistische Berechnungen " angegeben wor=den.
Statt " Eudragit^{R} ret-1 (PM) " wurde aus Gründen der Ab=kürzung nur " Eudragit ret 1 " angegeben.
Prozentualangaben bei Aethanol bedeuten immer Vol./Vol..

2.2. Acetylsalicylsäure als Arzneistoff

Die Wahl eines geeigneten Arzneistoffs erfolgte unter dem Gesichtspunkt, daß es sich um eine einfache, in der Humanmedizin bedeutsame Substanz handeln sollte. Die Verbindung mußte wegen der erforderlichen Anzahl von Reihenuntersuchungen in Lösung - vor allem auch in biologischen Flüssigkeiten - quantitativ auf einfache Weise zu bestimmen sein. Außerdem sollte sie sich pharmakokinetisch übersichtlich verhalten.
Die Acetylsalicylsäure schien hierfür eine geeignete Verbindung zu sein, vor allem auch, da ihre Biotransformation nach Amsel und Levy durch Äthanol nicht beeinflußt wird (12).

Nach neueren Untersuchungen wird Acetylsalicylsäure wenigstens zum Teil unverändert aus dem Magen-Darm-Kanal resorbiert. So fanden mehrere Autoren nach der Applikation derartiger Zubereitungen die unveränderte Verbindung im Blut (13). Zieht man die Verteilungstheorie von Brodie und Mitarbeitern (14) in Betracht, so sind die Bedingungen für eine Resorption aus dem Magen sehr günstig, da die Acetylsalicylsäure im wesentlichen in nicht dissoziierter lipophiler Form vorliegt, deren Resorption durch die lipophile Magenwand begünstigt ist. Es ist jedoch unbestritten, daß auch eine Resorption der Verbindung bzw. der aus ihr hydrolytisch gebildeten Salicylsäure aus dem Darm erfolgt. Welcher Mechanismus hierfür verantwortlich ist, konnte bisher noch nicht abschließend geklärt werden.

2.2.

Die Eliminationskinetik der Acetylsalicylsäure ist weitgehend mit der der Salicylsäure korreliert (15).

Die Elimination der Salicylsäure gehorcht so lange einem Reaktionsgesetz 1. Ordnung, so lange nicht das für die Salicylursäurebildung verantwortliche Enzymsystem durch zu hohe Substratkonzentrationen abgesättigt ist. Das hat zur Folge, daß bei höheren Salicylat- bzw. Acetylsalicylat-Konzentrationen die Eliminationskinetik durch parallele Vorgänge O. Ordnung und 1. Ordnung abläuft (15).
Die Salicylatausscheidung ist pH-abhängig (4); bei höheren Dosen kann es zu der Ausscheidung eines alkalischeren Urins kommen.

2.3. Die Auswahl der Hilfsstoffe.

Wie einleitend mitgeteilt wurde, sollten im Rahmen dieser Arbeit Liberationsvorgänge an Depot-Tabletten, bei denen der Arzneistoff im Magen und im Darm freigesetzt wird, durchgeführt werden.
Es war zu erwarten, daß die Art und Menge der Hilfsstoff-Zusätze einen Einfluß auf die Liberation eines Arzneistoffs unter Alkoholbelastung hat, wenn die Löslichkeit der Hilfs=stoffe in wäßrigen und verdünnten alkoholischen Lösungen unterschiedlich ist.

Es war daher zunächst in orientierenden Untersuchungen an mehreren Hilfsstoffen, die häufiger zur Herstellung von Depotformen herangezogen werden, zu prüfen, inwieweit ein unterschiedliches Löslichkeitsverhalten in wäßrigen Lös=ungen mit physiologischen pH-Werten und in Aethanol vor-liegt.
Weitere Untersuchungen sollten dann nur mit Arzneiformen durchgeführt werden, bei denen Hilfsstoffe mit derartigem unterschiedlichem Löslichkeitsverhalten verarbeitet waren.

Selbstverständlich spielt auch das Löslichkeitsverhalten des Arzneistoffs selbst in biologischen und verdünnten alkoholischen Lösungen eine Rolle.

2.3.

2.3.1. Löslichkeitsuntersuchungen von Hilfsstoffen.

Die von uns ausgewählten Hilfsstoffe sind natürliche oder synthetische organische Makromoleküle mit verschiedenen Löslichkeiten in wäßriger oder alkoholischen Lösungsmitteln. Einige von ihnen quellen unter Gelbildung in Wasser oder bilden kolloidale Lösungen. Es sollte zunächst die Löslichkeit der pulverförmigen Hilfsstoffe in einem künstlichen Magensaft (0.1 N HCl), künstlichem Jejunumsaft (Phosphat-Puffer pH 6.5) und in Aethanol untersucht werden. Es erschien notwendig, die Beeinflussung der Liberation durch Aethanol unter den pH-Bedingungen des Magens und Dünndarms zu untersuchen, da Aethanol im gesamten Verdauungstrakt resorbiert werden kann (16).
Da wir die gleichen Löslichkeitsuntersuchungen anschließend mit zu Tabletten gepreßten Hilfsstoffen durchführen wollten, mußten wir eine Methode anwenden, die einen Vergleich der beiden Untersuchungsreihen erlaubte, gleichzeitig aber auch noch mit den in vivo Verhältnissen etwa übereinstimmte. Deswegen kam nur die quantitative Bestimmung der Gewichtsabnahme durch ein konstantes Flüssigkeitsvolumen in Betracht.

Entgegen der physikalischen Löslichkeits-Definition bestimmten wir damit in Wirklichkeit das Lösungsvermögen der verwendeten künstlichen Verdauungsflüssigkeiten (17).

Alle Untersuchungen wurden bei der physiologischen Temperatur von 37°C vorgenommen; die Untersuchungszeit betrug 2 Stunden.

2.3.1.

Tab. 1 enthält die Ergebnisse der Gewichtsabnahme in mg der pulverförmigen Hilfsstoffe in abnehmender Reihenfolge des errechneten Quotienten aus den Spalten 1 und 2 (Spalte 3). Bei Carbopol^{R} und Tylose^{R} trat in der wäßrigen Lösung eine Gelbildung ein, so daß kein Quotient Q gebildet werden konnte. Bei Methocel^{R} trat diese Gelbildung nur im künstlichen Magensaft auf, hier wurde rechnerisch " klein gegen 0 " eingesetzt, so daß sich nährungsweise ein Wert für den Quotienten Q angeben ließ.

Der Quotient Q gibt gleichzeitig das Löslichkeitsverhältnis der Hilfsstoffmenge in 0.1 N HCl und Phosphat-Puffer pH 6,5 an: Je größer der Quotient, umso größer ist das relative Lösungsvermögen in 0.1 N HCl; ist der Quotient kleiner als 1, ist die relative Löslichkeit im Phosphat-Puffer größer. Er sagt jedoch nichts über die absolute Löslichkeit aus.

Da eine zahlenmäßge Beschränkung der zu untersuchenden Depot-Arzneiformen erforderlich war, sollten nur einige Hilfsstoffe für die Verarbeitung zu Tabletten und für die weiteren Untersuchungen verwendet werden.
Entscheidend hierbei war ein unterschiedliches Verhalten von Aethanol bzw. Verdauungsflüssigkeiten auf die Löslichkeit der Hilfsstoffe. Weiter sollten sie sich hinsichtlich der Liberation des Arzneistoffs im in vitro und in vivo Löslichkeitsverhalten gegenüber Magensaft und Jejunumsaft unterscheiden. Außerdem sollte nach Vermischen mit dem

2.3.1.

Arzneistoff ohne Zusatz von Fließ-, Schmier- und Trenn=
mitteln eine Komprimierung zu Tabletten möglich sein.

Das Lösungsvermögen von reinem Aethanol (99,9 %)
gegenüber den untersuchten Hilfsstoffen sollte uns er=
möglichen, das Verhalten von Tabletten aus diesen Hilfs=
stoffen in verdünnten alkoholischen Mischungen abzu=
schätzen, woraus sich bereits Rückschlüsse auf die
Liberation des in unserem Falle gut aethanollöslichen
Arzneistoffes ziehen lassen sollten.
Zunächst bot sich das am Ende der Tab. 1 stehende
Methocel^{R} wegen seiner guten Löslichkeit in Phosphat-
Puffer pH 6,5 für die weiteren Untersuchungen an;
das Lösungsvermögen von Aethanol ist gering, so daß
aethanolische Mischungen mit Phosphat-Puffer eine ver=
minderte Löslichkeit erwarten ließen.
In 0,1 N HCl bildet Methocel^{R} dagegen ein kolloidales Gel;
die gleichzeitige Anwesenheit von Aethanol wirkt sich auf
das Gelgerüst wenig aus, solange seine Konzentration
unter 60% liegt. Bei höheren Konzentrationen erfolgt
unter Dehydratisierung Ausflockung (19).
Eudragit ret 1 ist der Hilfsstoff mit dem von uns er=
rechneten größten " Löslichkeits-Quotienten " Q mit einem
Wert von 55,00, wobei zu berücksichtigen ist, daß die ab=
solute Löslichkeit in 0,1 N HCl nicht groß ist, dafür
durfte aber wegen der optimalen Löslichkeit in reinem
Aethanol mit einer Änderung des Löslichkeitsverhaltens

2.3.1.

sowohl in 0,1 N HCl als auch in Phosphat-Puffer bei gleichzeitiger Anwesenheit von Aethanol gerechnet werden.

Neben Eudragit ret 1 ergab noch das Precirol^{R} einen höheren Wert für den " Löslichkeits-Quotienten ", nämlich von 44,00, aber eine geringere Löslichkeit in Aethanol. In aethanolischen Mischungen mit 0,1 N HCl und Phosphat-Puffer könnten sich die Löslichkeitsverhältnisse wie bei Eudragit ret 1 - aber in geringerem Ausmaß - wiederholen; Unterschiede sind eventuell wegen der chemischen Verschiedenheit beider Substanzen zu erwarten. Außerdem zogen wir noch Carbopol^{R} in die engere Wahl; hier liefer= ten die Löslichkeitsuntersuchungen des pulverisierten reinen Hilfsstoffes keine exakten Werte, da in allen ver= wendeten Lösungsmitteln Gelbildung eintrat.
Eudragit ret 1 und Methocel^{R} zeigen also gegenüber Aethanol, 0,1 N HCl und Phosphat-Puffer pH 6,5 extrem unterschiedliches Löslichkeitsverhalten. Sie schienen uns für weitere Untersuchungen am besten geeignet zu sein, da wir mit Sicherheit annehmen konnten, daß mit Tabletten aus diesen beiden Hilfsstoffen konkrete Aussagen über das Lösungsvermögen verdünnter aethanolischer Mischungen ge= macht werden konnten.
Beide Substanzen zeigen nach Verarbeitung zu peroralen Arzneiformen ausgesprochene Depot-Wirkungen. Eudragit ret 1 hat einen hohen Anteil an hydrophilen Gruppen, wodurch seine Permeabilität für polare Flüssigkeiten gesteigert ist,

2.3.1.

so daß es für Wasser und wasserlösliche Substanzen durchlässig ist; es ist über einen weiten pH-Bereich fast unlöslich. Für die Depotwirkung von Tabletten aus Eudragit ret l wird ein Diffusionsmechanismus diskutiert (20).

Methocel ^{R} ist ein nichtionogener Stoff, der unter Wasser quillt; es geht bei weiterer Verdünnung in eine klarviskose Gellösung über (17). Die Gelbildung selbst ist temperaturabhängig; beim Erwärmen auf ca. 50°C wird das Gelgerüst zerstört, die Substanz besitzt also bei höheren Temperaturen keine Quellfähigkeit mehr. Methocel^{R} zeigt außerdem Oberflächenaktivität, indem die Oberflächenspannung wäßriger Lösungen bis auf 45 dyn · cm^{-1} herabgesetzt werden kann. Für die protrahierende Wirkstoffabgabe aus Tabletten wird ebenfalls ein Diffusionsmechanismus durch die äußere Gel-Barriere angenommen (21).

Aus beiden Hilfsstoffen wurden ohne weitere Zusätze Tabletten gepreßt; mit ihnen wurden unter adaequaten Bedingungen wie bei den pulverisierten Hilfsstoffen in Zeitabhängigkeit quantitative Löslichkeitsuntersuchungen vorgenommen.

Tabelle 1: Orientierende Untersuchungen über das in vitro Lösungsvermögen verschiedener Flüssigkeiten bei 37° C als Gewichtsabnahme.

Lfd. Nr.	Substanzen	Flüssigkeiten vol.: 50 ml			
		0.1 N HCl	pH 6.5	Q Sp 1 / Sp 2	Aethanol 99.9 Vol%
	Masse 2 g	mg	mg		mg
		1	2	3	4
1	Carbopol^{R} 934	Gel	Gel		
2	Tylose MH 50^{R}	Gel	Gel	-	67.4
3	Eudragit ret 1	110.0	2.0	55.00	2000.0
4	Precirol^{R}	44.0	1.0	44.00	484.0
5	Stearylalkohol	70.8	8.4	8.40	2000.0
6	Cellulose Acetat Phthalat	54.0	22.2	2.43	48.6
7	Cetylalkohol	126.0	94.0	1.34	2000.0
8	Zein	67.2	51.8	1.29	107.8
9	Eudragit^{R}S Granulat	240.2	238.8	1.00	869.6
10	Kollidon^{R}	2000.0	2000.0	1.00	2000.0
11	Gelatine	2000.0	2000.0	1.00	106.4
12	Aethylcellulose	53.2	65.6	0.81	1191.0
13	Eudragit^{R}L Granulat	240.8	707.8	0.34	1190.6
14	Methocel^{R} 65 HG	Gel	2000.0	→ 0	128.0

2.3.2. Visuelle Beobachtung der Auflösung von Hilfsstoff-Tabletten

Die visuell beobachteten Veränderungen der Eudragit ret 1- und Methocel^{R}-Tabletten in Abhängigkeit von der Zeit sind in Tab. 2 und 3 zusammengestellt. Bei aethanolischen Mischungen mit den künstlichen Verdauungsflüssigkeiten wurden keine stärkeren Alkohol-Konzentrationen als 30% verwendet, um im Bereich möglicher in vivo Verhältnisse zu bleiben. Die Bestimmung des Lösungsvermögens verschiedener Flüssigkeiten gegenüber den pulverförmigen Hilfsstoffen erfolgte nach 2 Stunden. Vergleichsweise hierzu sollte auch das Verhalten der künstlichen Verdauungsflüssigkeiten mit Zusätzen von 10% und 30% Aethanol gegenüber Tabletten nach diesem Zeitraum betrachtet werden.

In 0,1 N HCl findet man bei Eudragit ret 1-Tabletten nach 2 Stunden keine äußerliche Veränderung; mit 10% Aethanol war ebenfalls keine Veränderung zu erkennen, dagegen trat mit 30% Aethanol vollständige Auflösung der Tablette ein. In Phosphat-Puffer pH 6,5 ist die Tablette nach 2 Stunden zu 2/3, mit 10% Aethanol ganz zerfallen; mit 30% Aethanol haben sich etwa 2/5 bereits gelöst, während der Rest zerfallen ist.

Während die Methocel^{R}-Tabletten nach dieser Zeit in 0.1 N HCl die Bildung einer Gelschicht erkennen ließen, trat mit 10% Aethanol starkes Schäumen ohne äußere Veränderung der Tablette auf. Mit 30% Aethanol war keine

2.3.2.

Änderung sichtbar. Im Phosphat-Puffer pH 6.5 hatten sich die Tabletten nach 45 Minuten bereits vollständig aufgelöst, mit 10% Aethanol war nach 2 Stunden nur die Bildung einer Gelschicht zu beobachten; in 30%iger Mischung klebte die Tablette am Kolbenrand ohne sonstige äußere Veränderung.

10% - und 30%ige aethanolische Lösungen hatten sowohl bei Eudragit ret 1- als auch bei Methocel^{R}-Tabletten sichtbare Auswirkungen auf den Lösungsvorgang, wobei der Effekt der 10%igen aethanolischen Mischung bei Eudragit ret 1 nicht so ausgeprägt war wie bei 30%iger Mischung.
Die Ausdehnung der visuellen Beobachtungen auf 8 Stunden erfolgte, um schon Hinweise auf das mögliche in vivo Verhalten der Tabletten zu bekommen.
Die Tabletten wurden nach dieser Zeit zusätzlich " ertastet ", sofern sie nicht bereits vollständig zerfallen waren oder sich aufgelöst hatten.

Tabelle 2: Auflösung reiner Eudragit ret 1 - Tabletten (Visuelle Beobachtung)
(Flüssigkeitsvolumen 50ml; 37°)

Zeit (Min.)	0,1 N HCl	0,1 N HCl mit 10% Aethanol	0,1 N HCl mit 30% Aethanol	Aethanol (99,9 %)	Phosphat-Puffer pH 6,5	Phosphat-Puffer pH 6,5 mit 10% Aethanol	Phosphat-Puffer pH 6,5 mit 30% Aethanol
10	Zerfallen	Zerfallen		$^2/_5$ aufgelöst		Tablette intakt aber kleiner	Tablette intakt aber kleiner
20	"	"	$^1/_3$ aufgelöst	$^3/_5$ "	kleiner Teil zerfallen	Zerfallen	" ;trüb
30	"	"	↓	$^3/_4$ "	"	"	↓
40	"	"	↓	$^4/_5$ "	"	"	$^1/_5$ zerfallen
60	"	"	$^3/_5$ aufgelöst	klare Lösung	$^1/_3$ zerfallen	"	$^2/_5$ "
120	"	"	milchige Lösg.	"	$^2/_3$ "	"	$^2/_5$ aufgelost
180	"	schäumt	" "	"	Zerfallen	ein Teil aufgel.	milchige Lösg
240	"	schäumt (noch auf Boden)	" "	"	Pulver noch auf d. Boden	↓	" "
480	"	"	" "	"	"	nicht voll gel	" "

Tabelle 3 : Auflösung reiner Methocel^{R} - Tabletten (Visuelle Beobachtung)
(Flüssigkeitsvolumen 50 ml ; 37°)

Zeit (Min.)	0,1 N HCl	0,1 N HCl mit 10 % Aethanol	0,1 N HCl mit 30 % Aethanol	Aethanol (99,9%)	Phosphat-Puffer pH 6,5	Phosphat-Puffer pH 6,5 mit 10 % Aethanol	Phosphat-Puffer pH 6,5 mit 30 % Aethanol
10	Keine Änderung	Keine Änderung	Keine Änderung	Keine Änderung	Keine Änderung	Keine Änderung	Keine Änderung
20	" "	" "	" "	" "	1/3 aufgelöst	" "	" "
30	Tabl. klebt am Kolbenrand	" "	" "	2 Teile, aber voll vorh.	2/3 aufgelöst	Tabl. klebt am Kolbenrand	" "
40	"	" "	" "	"	aufgelöst	schäumt	" "
60	Gelfilm	schäumt	" "	"		Gelfilm	" "
120	"	"	" "	"		Gelschicht	Tabl klebt am Kolbenrand
180	Gelschicht	dünne Gelschicht	" "	"		dicke Gelschicht	"
240	"	"	Gelfilm	"		"	dünner Gelfilm
480	dicke Gelschicht	Gelschicht	dünne Gelschicht	"		sehr dicke Gelschicht ca. 2/5 aufgelöst	Gelschicht
Schluß Tastprobe	weich	weich	weich	schwammart.		weich	weich

2.3.3. Löslichkeitsuntersuchungen von Hilfsstoff-Tabletten

Es erschien infolge der Ergebnisse der Sichtprüfungen ausreichend, die Bestimmung der Gewichtsabnahme der Tabletten nur bei 30%iger Alkoholkonzentration durchzuführen (Tab. 2-3). Die Gewichtsabnahme wurde prozentual auf das Tablettengewicht bezogen.

Bei den Hilfsstoff-Tabletten liegt im Löslichkeitsverhalten in 0.1 N HCl und Phosphat-Puffer pH 6.5 (Tab. 4) im Vergleich zu den pulverisierten Hilfsstoffen nur ein quantitativer Unterschied vor, der vermutlich dadurch entsteht, daß bei gleichem Flüssigkeitsvolumen bei den Tabletten-Untersuchungen 0.25 g und bei den nicht komprimierten Hilfsstoffen 2.00 g als Ausgangsmengen eingesetzt wurden. Ansonsten finden wir wiederum die gute Löslichkeit des Methocel^{R} in Phosphat-Puffer pH 6.5 und die schlechte in 0.1 N HCl; bei Eudragit ret l wiederholt sich die relativ bessere Löslichkeit in 0.1 N HCl gegenüber Phosphat-Puffer pH 6.5, wobei die absoluten Werte der Gewichtsabnahme wie vorher gering sind.

Sowohl Eudragit ret l- als auch Methocel^{R}-Tabletten ergaben unter Alkoholbelastung die erwartete Änderung im Löslichkeitsverhalten. 0.1 N HCl mit 30% Aethanol bewirken bei den Eudragit ret l-Tabletten eine Löslichkeitsverbesserung um ca. das 10-fache, bei Phosphat -Puffer pH 6.5 beträgt die Erhöhung sogar mehr als das 100-fache. Beide Wertepaare sind signifikant.

2.3.3.

Bei Methocel^{R}-Tabletten ergab sich keine Signifikanz nach Zusatz von 30% Aethanol zur 0.1 N HCl; dagegen war die erwartete Löslichkeitsminderung im aethanolischen Phosphat-Puffer signifikant und machte den 21. Teil aus.

Tabelle 4: Gewichtsabnahme von Hilfsstoff-Tabletten und Hilfsstoff-Substanzen in verschiedenen Flüssigkeiten (Flüssigkeitsvolumen 50 ml; 37° C)

	Hilfsstoff-Tabletten 0,25 g								Hilfsstoff-Substanzen 2,00 g		
	0,1 N HCl		0,1 N HCl mit 30% Aethanol		Phosphat-Puffer pH 6,5		Phosphat-Puffer pH 6,5 mit 30% Aethanol		0,1 N HCl	Phosphat-Puffer pH 6,5	Aethanol (99,9 %)
Spalte	1		2		3		4		5	6	7
	%	± S	%	± S	%	± S	%	± S	%	%	%
Eudragit ret 1	6,02	1,20	61,77	7,45	0,21	0,37	33,07	7,24	5,50	0,10	100,00
Methocel^{R} 65HG	6,66	0,75	6,01	0,39	84,87	3,57	4,07	1,10	0,01	100,00	6,40

2.4. Physikalisch-chemische Veränderung der künstlichen Verdauungsflüssigkeiten durch Aethanolzusatz.

Um berücksichtigen zu können, ob eine unter Alkoholbelastung veränderte Liberation auch auf eventuelle wesentlichere Änderungen der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Verdauungsflüssigkeiten zurückgeführt werden könnte, wurden die Änderungen der pH-Werte und der Oberflächenspannung untersucht. Ein wesentliches Ansteigen des pH-Wertes nach Alkoholzusatz würde die Löslichkeit der Acetylsalicylsäure beschleunigen.

2.4.1. Änderung der pH-Werte aethanolischer Mischungen

Tab. 5 enthält die gemessenen pH-Werte häufig gebrauchter Untersuchungslösungen. Die theoretische Berechnung der pH-Werte über die H_3O^+-Konzentration der Bestandteile stimmte gut mit den gefundenen Werten überein. Die Unterschiede im Sauren sind nach Alkoholzusatz gering; auch der etwas größere pH-Anstieg nach Zusatz des Doornkaats^R dürfte sich kaum auf die Liberation des Pharmakons auswirken. Nicht unberücksichtigt bleiben sollte jedoch der wesentlich stärkere Anstieg, der nach Zusatz des Phosphat-Puffers zu dem Handelsprodukt gefunden wurde.

Tabelle 5: pH-Werte aethanolischer Mischungen, nach steigendem pH-Wert geordnet.

Flüssigkeiten	Zusammensetzung (0.1 N HCl+Aethanol;%)	Gemessene pH-Werte
0.1 N HCl		1.00
0.1 N HCl mit 10 % Aethanol	90.0+10.0	1.02
0.1 N HCl mit 30 % Aethanol	70.0+30.0	1.12
0.1 N HCl mit 120 ml Doornkaat^{R}	73.2+26.8	1.40
Phosphat-Puffer		6.50
Phosphat-Puffer mit 10 % Aethanol	90.0+10.0	6.68
Phosphat-Puffer mit 30 % Aethanol	70.0+30.0	7.03
Phosphat-Puffer mit 120 ml Doornkaat^{R}	73.2+26.8	7.10
Doornkaat^{R}		8.55

2.4.2. Änderung der Oberflächenspannung durch Aethanol.

Es war schon darauf hingewiesen worden, daß Methocel^{R} eine gewisse Oberflächenaktivität besitzt und die Ober= flächenspannung wässriger Lösungen bis auf 45 dyn·cm^{-1} herabsetzen kann.
In großer Konzentration sind Tenside auch in der Lage, die Oberflächenspannung organischer Lösungen herabzu= setzen (6). Aethanol hat eine geringe Oberflächenspannung von 22.3 dyn·cm^{-1} und wird deswegen auch als Sorptions= vermittler eingesetzt (6). Mit der Erniedrigung der Oberflächenspannung geht eine Erhöhung der Benetzbarkeit einher; deswegen können Lösungsvorgänge beschleunigt werden.

Die erhaltenen Werte der Oberflächenspannung der von uns verwendeten künstlichen Verdauungsflüssigkeiten durch Aethanol sind in der Tab. 6 zusammengestellt.
Es zeigt sich, daß nach Aethanolzusatz in jedem Fall eine Erniedrigung der Oberflächenspannung erfolgt, was sich in einer besseren Benetzbarkeit der schwer löslichen Partikel auswirken sollte. Es konnte also auch infolge der ver= ringerten Oberflächenspannung mit einer gewissen lösungs= vermittelnden Wirkung gerechnet werden. Dieser Hinweis ist vor allem für die in vitro Untersuchungen wichtig. Magen= saft besitzt gegenüber Wasser (72.8 dyn·cm^{-1}) ebenfalls eine niedrigere Oberflächenspannung (40.0-50.0 dyn·cm^{-1}) (23).

Tabelle 6: Oberflächenspannung aethanolischer Mischungen.

Flüssigkeiten	Mittelwert der Oberflächenspannung ($dyn \cdot cm^{-1}$)	±s
0.1 N HCl	72.2	0.85
0.1 N HCl mit 10% Aethanol	51.8	0.13
0.1 N HCl mit 30% Aethanol	37.4	0.14
Phosphat-Puffer pH 6.5	73.6	0.14
Phosphat-Puffer mit 10% Aethanol	51.8	0.14
Phosphat-Puffer mit 30% Aethanol	36.9	0.00
Aethanol (22)	22.3	
Wasser (22)	72.8	
Nativer Magensaft (23)	40.0-50.0	

2.5. In vitro Arzneistoff-Liberation

Die Korrelation der in vivo Liberation mit der Resorption, Distribution und Elimination erfordert geeignete in vitro Prüfmethoden. Hierfür sind zahlreiche Verfahren beschrieben (23), denen gemeinsam ist, bestimmte physiologische Zustände und Vorgänge im Gastro-Intestinal-Trakt nachzuahmen.

Auf Grund unserer Untersuchungen über das Löslichkeitsverhalten von Hilfsstoffen und Hilfsstoff-Tabletten sollten wir bei Depot-Tabletten mit Arzneistoff unter Alkoholbelastung eine Beeinflussung der Liberation erwarten; zusätzlich ist zu berücksichtigen, daß sich auch Acetylsalicylsäure selbst leicht in Aethanol löst.
Wir hielten die einfache Becher-Methode nach Levy für die in vitro Bestimmungen der Lösungsgeschwindigkeit der Acetylsalicylsäure als geeignet.

Als Dosis wählten wir 250 mg, - die Hälfte der gebräuchlichen Dosierung in den Handelspräparaten - um sicher zu gehen, daß die renale Exkretion aus dem letzten Kompartiment nach einer Reaktion 1. Ordnung abläuft, was für die übersichtliche Beurteilung der in vivo Versuche unerläßlich ist.

2.6. Zerfallszeit einfacher Acetylsalicylsäure-Tabletten unter Aethanoleinfluß.

Wie einleitend bereits erwähnt wurde, ist bei normal zerfallenden Tabletten ein Aethanoleinfluß auf die Zerfallszeiten zu erwarten, der wesentlich von dem zur Herstellung verwendeten Hilfsstoff-Gemisch abhängen sollte.

Um eine orientierende Aussage hierüber zu erhalten, wurden normale biconvexförmige Acetylsalicylsäure-Tabletten mit 250 mg Arzneistoff mittels Rehocel^{R} und Aerosil^{R} über eine abbauende Brikettierung hergestellt; die Zerfallszeiten wurden in 0.1 N HCl und in aethanolischen Mischungen bestimmt.

Dabei ergaben sich folgende signifikante Werte:

	Zerfallszeit (Sek.)	± s
in 0.1 N HCl	9	4.62
in 0.1 N HCl mit 10% Aethanol	34	8.19
in 0.1 N HCl mit 30% Aethanol	77	27,33

Der Aethanoleinfluß wirkt sich demnach verzögernd auf die Zerfallszeit aus. Dieser Effekt könnte dadurch erklärt werden, daß die gut aethanollösliche Acetylsalicylsäure durch Bildung hochkonzentrierter Lösung an der Tablettenoberfläche das Eindringen der Salzsäure in die Poren verzögert.

2.7. Dissolution test von Acetylsalicylsäure-Depot-Tabletten.

Zu den folgenden in vitro Untersuchungen wurden Eudragit ret 1, Methocel^{R}, Carbopol^{R} und Precirol^{R} herangezogen. Die vier Hilfsstoffe wurden zu Depot-Tabletten mit 250 mg Acetylsalicylsäure verarbeitet; im Dissolution test nach Levy wurde die Wirkstoff-Liberation untersucht.
Auf Grund der bisherigen Untersuchungen war damit zu rechnen, daß auch im Dissolution test Aethanol den größten Effekt auf die Liberation der Acetylsalicylsäure bei den mit Eudragit ret 1 als Hilfsstoff hergestellten Tabletten haben sollte.

Bei den mit Eudragit ret 1 hergestellten reinen Hilfs=stoff-Tabletten hatten wir nach Zusatz von 30% Aethanol eine Löslichkeitsverbesserung bei pH 1.0 um das 10-fache gefunden. Die im Dissolution test freigesetzten Acetyl=salicylsäure-Mengen waren bei Aethanolzusatz von Anfang an signifikant höher; nach 2 Stunden wurde eine etwa 4 1/2-fach erhöhte Liberation gegenüber künstlichem Magensaft gefunden. (Abb. 1-a).

Die verbesserte Löslichkeit von reinem Eudragit ret 1 im Phosphat-Puffer mit 30% Aethanol machte sich erwartungs=gemäß auch in einer schnelleren Liberation der Acetyl=salicylsäure im gleichen Milieu bemerkbar, allerdings ergab sich erst von der 10. Minute an ein signifikanter Unterschied (Abb. 1-b). Bei den Sichtprüfungen mit

2.7.

Placebo-Tabletten hatten wir unter gleichen Bedingungen bis zu 10 Minuten auch keine Veränderung der Tabletten erkennen können.

Reine Methocel^{R}-Tabletten hatten in 0.1 N HCl und in der 30%-igen aethanolischen Mischung keinen signifikanten Löslichkeitsunterschied gezeigt (Tab. 4), so daß wir auch mit keiner schnelleren Liberation der Acetylsalicylsäure rechneten. Bei pH 1.0 wurde erst nach 60 Minuten ein signifikanter Unterschied zwischen den freigegebenen Mengen Acetylsalicylsäure in reinem künstlichen Magensaft und der aethanolischen Mischung gefunden; nach 2 Stunden war die Liberation von 8.8% auf 13.5% angestiegen, war wir auf Herauslösen des Arzneistoffs aus der Tabletten-Oberfläche zurückführen (Abb. 2-a). Es ist anzunehmen, daß sich ein derartiger Unterschied bei Tabletten mit einem weniger alkohollöslichen Wirkstoff nicht nachweisen läßt.

Im Phosphat-Puffer pH 6.5 ergaben reine Methocel^{R}-Tabletten eine wesentlich größere Gewichtsabnahme als in den Ansätzen mit Aethanol. Die Folge davon sollte auch eine erhebliche verzögerte Liberation unter Aethanoleinfluß sein, was sich aus den von Anfang an signifikanten Werten nach 2 Stunden in einer prozentualen Verzögerung der Liberation von ursprünglich 92% auf lediglich 16% ausdrückte (Abb. 2-b).

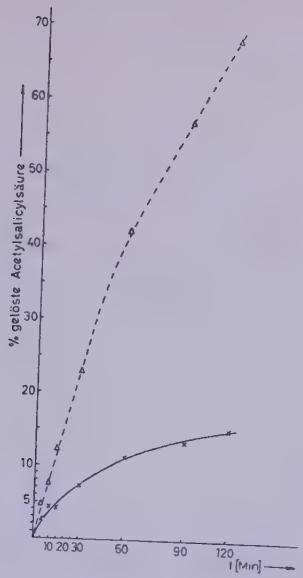


Abb. 1-a: pH 1.0

Abb. 1: Dissolution test der Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1, 250 mg Acetylsalicylsäure enthaltend, bei 37° C.

—X— ohne Aethanol

--Δ-- mit 30% Aethanol

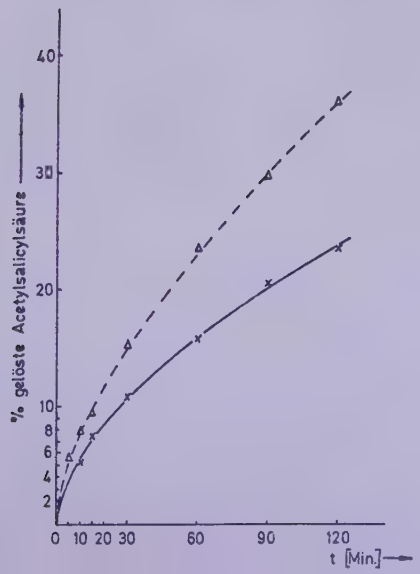


Abb. 1-b: pH 6.5

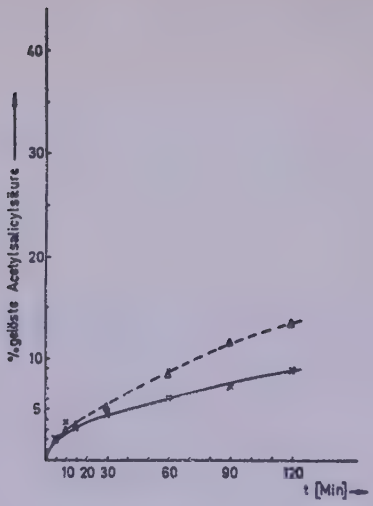


Abb. 2-a: pH 1.0

Abb. 2: Dissolution test der Depot-Tabletten mit Methocel^{R}, 250 mg Acetylsalicylsäure enthaltend, bei 37° C.

—X— ohne Aethanol

--Δ-- mit 30% Aethanol

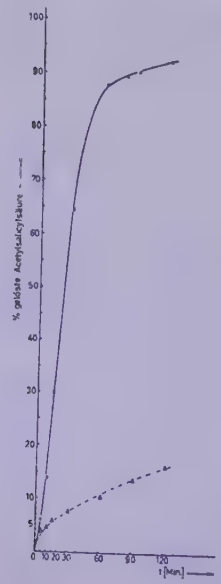


Abb. 2-b: pH 6.5

2.7.

Bei Carbopol^{R} konnten wir auf Grund der Löslichkeits-untersuchungen mit reinen Hilfsstoff-Substanzen nur erwarten (Tab. 4), daß Aethanol einen Einfluß auf die Liberation von Acetylsalicylsäure haben würde, ohne daß wir die Größenordnung wegen der Gelbildung in den künstlichen Verdauungsflüssigkeiten abschätzen konnten.

Aus Abb. 3 lassen sich jeweils erhöhte Liberationen der Acetylsalicylsäure erkennen, die in jeder einzelnen Versuchsreihe von Anfang an signifikant waren. Prozentual ist die erhöht freigegebene Menge Acetylsalicylsäure jeweils nur gering.

Bei Precirol^{R} erwarteten wir unter Aethanolbelastung infolge der Löslichkeitsuntersuchungen mit Hilfsstoff-Substanzen eine erhöhte Liberation von Acetylsalicylsäure. Abb. 4 zeigt die Verbesserung der Liberation aus den Depot-Tabletten mit Precirol^{R} als Hilfsstoff; der Unterschied ist von Anfang an signifikant und die erhöht freigegebene Acetylsalicylsäure macht 8% aus.

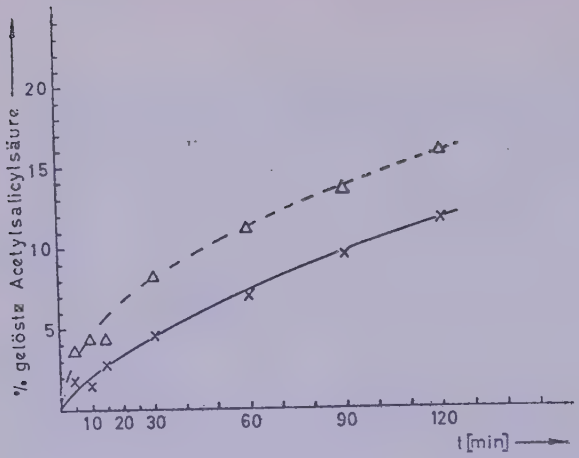


Abb. 3-a:
pH 1.0

Abb. 3: Dissolution test der Depot-Tabletten mit Carbopol^{R}, 250 mg Acetylsalicylsäure enthaltend, bei 37^{o} C.

—x— ohne Aethanol

--Δ-- mit 30% Aethanol

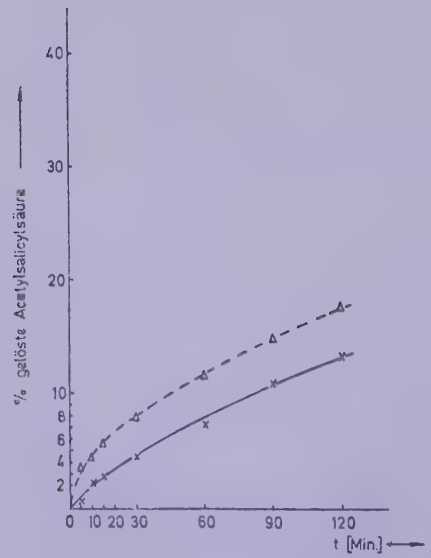


Abb. 3-b: pH 6.5

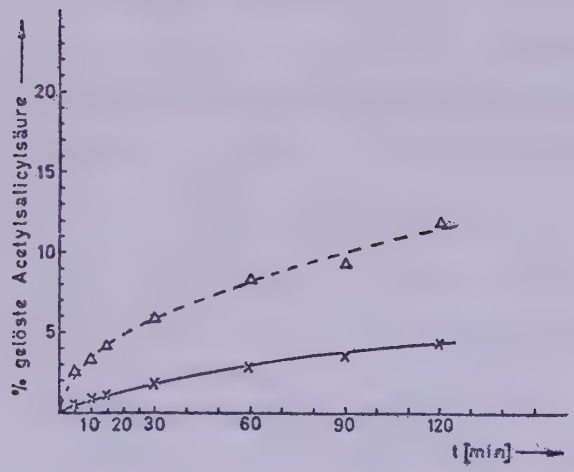


Abb. 4: Dissolution test der Depot-Tabletten mit Precirol^{R}, 250 mg Acetylsalicylsäure enthaltend, bei 37^{o} C, pH 1.0

—X— ohne Aethanol

--A--- mit 30% Aethanol

2.7.

Wie am Beispiel der Methocel^{R}-Depot-Tabletten am deutlichsten zu erkennen ist, stellt die Liberation unter Aethanol-Einwirkung eine Überlagerung dreier Vorgänge dar:

1. Löslichkeit des Arzneistoffs in Aethanol
2. Löslichkeit des Hilfsstoffs in Aethanol
3. Löslichkeit des Hilfsstoffs in Abhängigkeit vom pH-Wert.

Die Löslichkeit der Acetylsalicylsäure in Aethanol ist mit 20 g/100 ml gut.

2.8. Harn-Exkretion nach peroraler Einnahme von Acetylsalicylsäure-Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1.

In vitro Untersuchungen können niemals verläßliche Auskunft über die in vivo-Verhältnisse geben. Erst das in vivo-Experiment erlaubt eine Aussage, ob eine Relation zwischen in vitro- und in vivo-Ergebnissen besteht.

In erster Linie erwartet der Pharmazeutische Technologe durch den in vivo-Versuch eine Antwort auf folgende Fragen:

1. Tritt bei einer Veränderung der Zusammensetzung der Arzneiform hinsichtlich der verwendeten Hilfsstoffe und der physikalischen Eigenschaften eine Veränderung der Liberation des Wirkstoffs aus der Arzneiform und damit eine Veränderung der Resorptionsgeschwindigkeit und weiteren Verteilung des Arzneistoffs ein?
2. Inwieweit kann die Abgabe des Wirkstoffs aus der Arzneiform von physiologischen Zuständen des Magen-Darm-Kanals beeinflußt werden?
3. Tritt mit einer Veränderung der Freigabegeschwindigkeit des Arzneistoffs aus der Arzneiform eine Veränderung der "Bioverfügbarkeit" ein?

Diese Untersuchungen werden heute meist so durchgeführt, daß nach Verabfolgung der gleichen Arzneiform unter Variation des zu untersuchenden Parameters an die gleiche Versuchsperson durch Bestimmung der Blutspiegel- oder Harnwerte festgestellt wird, ob eine Beeinflussung der

2.8.

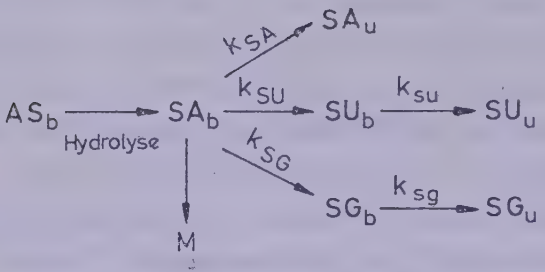
Pharmakonfreigabe oder der Bioverfügbarkeit erfolgt. Aus den Blutspiegelwerten läßt sich durch Vergleich der Flächen unter den Blutspiegelkurven nach Verabfolgung der zu vergleichenden Arzneiformen ersehen, ob eine Veränderung der resorbierten Pharmakonmenge eingetreten ist. Der Verlauf der Blutspiegelkurven gibt auch Hinweise, ob eine Verzögerung oder eine Beschleunigung der Resorption erfolgte. Ersteres kann auf eine verzögerte Pharmakonfreisetzung zurückzuführen sein. Wird ein Teil des Arzneistoffs unverändert in den Harn ausgeschieden, so kann auch die Harnexkretion herangezogen werden, um Veränderungen in der Geschwindigkeit der Pharmakonfreisetzung aus der Arzneiform und in der Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffs festzustellen.

2.8.1. Eliminationskinetik

Levy hat ausführlich die Eliminationskinetik der Acetyl= salicylsäure unter Verwendung der Harnexkretionsdaten untersucht (15). Die Ausscheidung unveränderten Salicylats und seiner Konjugate ist ein recht komplexer Vorgang, weil er von der Menge der applizierten Dosis abhängt. Bei ge= ringer Dosierung von Acetylsalicylsäure folgt die Aus= scheidung einer Reaktion 1. Ordnung; bei höherer Dosierung liegt eine Überlagerung mit einer Reaktion O. Ordnung vor. Levy erklärt dies mit der Absättigung eines für die Meta= bolisierung benötigten Enzymsystems bei Vorliegen höherer Dosen.
Er hat ein Modell des pharmakokinetischen in vivo-Verhal= tens der Acetylsalicylsäure aufgestellt. Es setzt voraus, daß keine unveränderte Acetylsalicylsäure ausgeschieden wird - in Übereinstimmung damit, daß die Hydrolyse der Acetylsalicylsäure in vivo schneller abläuft als die Salicylat-Elimination - so daß keine wesentlichen Unter= schiede in der Ausscheidungskinetik nach Gaben von Acetyl= salicylsäure oder Salicylsäure vorliegen (13).

2.8.1.

Biologisches Modell der Acetylsalicylsäure und Salicylsäure (15)



AS_b = Acetylsalicylsäure im Körper

SA_b = Salicylsäure im Körper

SU_b = Salicylursäure im Körper

SG_b = Salicylglucuronid im Körper

SA_u = Salicylsäure im Urin

SU_u = Salicylursäure im Urin

SG_u = Salicylglucuronid im Urin

M = geringe Mengen expiratorischer oder transpiratorischer Ausscheidungsprodukte

k_{SA}, k_{SU}, k_{SG}, k_{su}, k_{sg} = Geschwindigkeitskonstanten

Die Eliminationsgeschwindigkeit der Salicylsäure kann im wesentlichen durch drei Konstanten (k_{SA}, k_{SU}, k_{SG}) beschrieben werden.

Die gebildeten Konjugate werden mit den Konstanten k_{su} und k_{sg} eliminiert. Die Ermittlung dieser Konstanten würde die Bestimmung im Blut voraussetzen, was mit Hilfe

2.8.1.

aufwendiger densitometrischer Methoden möglich wäre.

Da wir uns zu der zeitsparenden Bestimmung des hydro= lisierten Gesamtsalicylats entschlossen hatten, konnte nur eine pharmakokinetische Untersuchung unter Verwendung der übergeordneten Eliminationskonstante k_e erfolgen. Sie beschreibt die Elimination des Salicylats aus dem Blut.
Die Bestimmung der Eliminationskonstanten ohne und mit Alkoholbelastung erschien uns notwendig, um sicherzu= stellen, daß bei gleichzeitiger Alkoholeinnahme keine Beeinflussung der Metabolisierung erfolgt. Das müßte sich in einer Änderung von k_e äußern.
Unter Verwendung der Harndaten kann die Bestimmung der Eliminationskonstanten graphisch erfolgen, indem ln $(U_\infty - U)$ gegen die Zeit t aufgetragen wird. Aus dem Anstieg der Geraden läßt sich k_e entnehmen.
Die Harnmengen wurden über einen Zeitraum von 30 Stun= den gesammelt. Bei in der Literatur angegebenen Halb= wertszeiten von 2,0 - 3,5 Stunden (24) entspricht das einer etwaigen Summation über die 10-fache Halbwertszeit.

Bei unseren 4 Probanden lagen die Halbwertszeiten zwischen 2,8 und 4,5 Stunden. Nach Wagner soll die Harnausscheidung über mindestens 7 Halbwertszeiten verfolgt werden (26).

2.8.1.

Eine Zusammenstellung der ermittelten Eliminations= konstanten k_e und der Halbwertszeiten $t_{1/2}$ ist in der Tab. 7 gegeben.
Nach den von Levy erhaltenen Ergebnissen war anzunehmen, daß bei der geringen Dosierung von 250 mg Acetylsalicyl= säure in unseren Versuchen die Exkretion nach einer Reaktion 1. Ordnung abläuft.
Die graphische Darstellung bestätigte dies. Unter Alko= holbelastung trat keine wesentliche Änderung von k_e ein, was durch den parallelen Verlauf der beiden Geraden im ln ($U\infty$ - U) / t-Diagramm bewiesen wird (s.Abb. 5 a-d und Tab. 7).

Abb. 5: Gesamtsalicylat-Ausscheidung nach peroraler Gabe von Acetylsalicylsäure-Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1.

—X— ohne Alkohol

—Δ— mit Alkohol

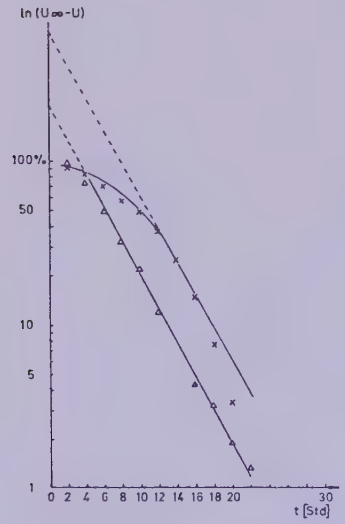


Abb. 5 - a
Proband 1

U∞ : Insgesamt ausgeschiedene Salicylatmenge

U : Zur Zeit t ausgeschiedene Salicylatmenge

Abb. 5 - b

Proband 2

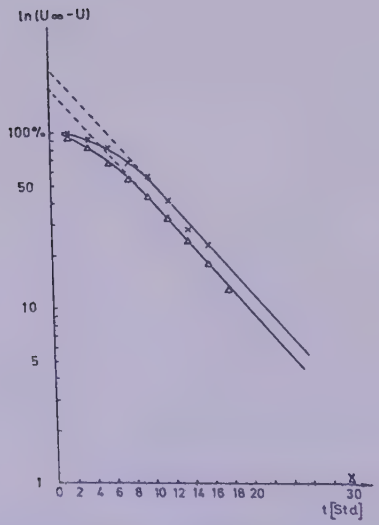


Abb. 5 - c

Proband 3

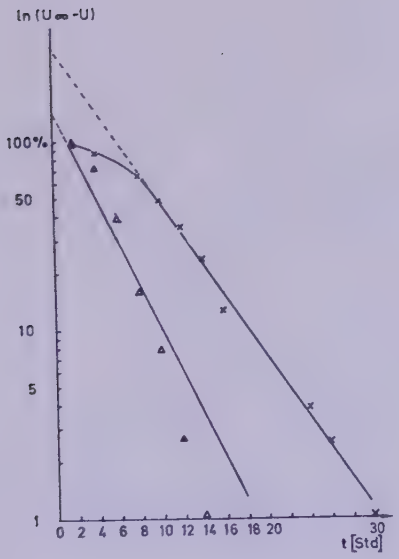


Abb. 5 - d

Proband 4

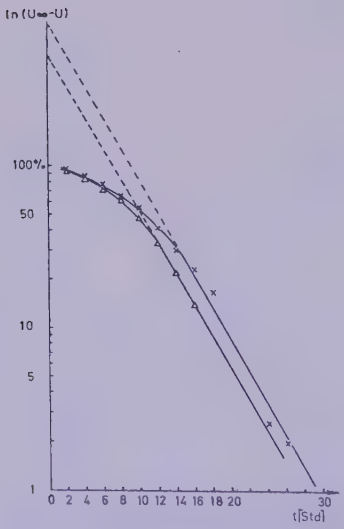


Tabelle 7: Eliminationskonstanten (k_e) und Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) für die Gesamtsalicylat-Ausscheidung nach peroraler Gabe von Acetylsalicylsäure.

a) ohne Alkohol
b) mit Alkohol

	Proband	1	2	3	4
a)	k_e (h^{-1})	0.234	0.184	0.222	0.223
	$t_{1/2}$ (h)	2.962	3.766	3.122	3.108
b)	k_e (h^{-1})	0.246	0.153	0.267	0.223
	$t_{1/2}$ (h)	2.817	4.529	2.600	3.108

2.8.2. Harn-Exkretion nach peroraler Einnahme von Acetylsalicylsäure-Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1

Die in vitro Versuche hatten gezeigt, daß Aethanol im Dissolution test mit Eudragit ret 1 eine erhöhte Liberation der Acetylsalicylsäure bewirkt.

Die schwache Acetylsalicylsäure liegt bei den pH-Werten des Magens in undissoziierter Form vor.

Da die Resorption lipophiler Substanzen wegen der Lipophilie der mehrschichtigen biologischen Membranen begünstigt ist, wird auch die Resorption der undissoziierten Acetylsalicylsäure im Vergleich zur ionisierten Form im Magen besser sein. Der pH-Wert im Magen wird durch zugefügten Alkohol nicht wesentlich geändert, so daß eine beschleunigte Resorption in Anwesenheit von Alkohol auf eine gesteigerte Liberation der Acetylsalicylsäure aus der Arzneiform zurückgeführt werden sollte.

Wie eingangs erwähnt, bietet die quantitative Erfassung der Gesamtsalicylate im Harn keine grundsätzlichen Schwierigkeiten. Nach Levy und Procknal werden dabei nichtmetabolisierte Salicylsäure, Salicylursäure und die Glucuronide der Salicylsäure erfaßt (25). Aus den Exkretionsdaten lassen sich Rückschlüsse auf die Liberation des Arzneistoffes ziehen.

2.8.2.

Bei den in vivo Versuchen unter Aethanolbelastung wurden den Probanden 20 Minuten nach Einnahme der Tabletten 2 x 20 ml bzw. 6 x 20 ml eines klaren Handelsschnapses (Doornkaat^{R} 38%) verabreicht. Der zeitliche Abstand von 20 Minuten zwischen Tabletten- und Alkohol-Einnahme erfolgte, um möglichst sicher zu sein, daß die eingenommene Tablette sich noch im Magen befindet und hier mit der eingenommenen Alkoholmenge voll in Kontakt tritt.

Es kann darüber gestritten werden, ob die Einnahme einer so großen Alkoholmenge wie 6 klare Schnäpse, auf einmal eingenommen, als übliche Trinkgewohnheit zu bezeichnen ist und eine ideale Versuchsanlage darstellt. Eine andere Möglichkeit hätte in der Verabreichung der gleichen Menge über einen etwas längeren Zeitraum bestanden. Wir wollten jedoch erreichen, daß eine relativ hohe Aethanolkonzentration im Magen auf die Arzneiform einwirkt. Dabei sollte berücksichtigt werden, daß sicher ein Medikament statt mit einem Glas Wasser auch einmal mit alkoholischer Flüssigkeit eingenommen oder vor der Einnahme in die alkoholische Flüssigkeit getan wird und hierbei mit wesentlich stärkeren Alkoholkonzentrationen in Berührung kommt als es bei unserer Versuchsanordnung der Fall ist.

2.8.2.

In den Versuchen ohne Alkoholbelastung nahmen die Probanden die Tabletten mit 50 ml Wasser.

Bei Einnahme von 2 x 20 ml Doornkaat^{R} wurden bei 4 Pro= banden keine signifikant unterschiedlichen Harnwerte gegenüber den Versuchen ohne Aethanolbelastung gefunden. Dies wird auf die noch relativ niedrige Aethanolkonzen= tration im Magen zurückgeführt. Unter der Annahme, daß der leere und nicht gereizte Magen 50 ml Magensaft enthält (38), würde eine Alkoholkonzentration von etwa 15-20% vorliegen.
Wir hatten bei unseren Versuchen keine Möglichkeit, das Magensaft-Volumen konstant zu halten, so daß in un= günstigen Fällen sogar mit noch größeren Konzentra= tionsabweichungen gerechnet werden mußte.
Um 30% Aethanolkonzentrationen im Magen zu erreichen, die angenähert denen entsprachen, mit denen in den in vitro Versuchen signifikante Ergebnisse erhalten worden waren, mußten mindestens 120 ml Doornkaat^{R} genommen werden. Hierbei wurde wieder von einem mittleren Magensaftvolumen von 50 ml ausgegangen, was einer Aethanolkonzentration von ca. 27% entspricht. Um auch eine zu große Belastung der Probanden zu vermeiden, wurden die in vivo Versuche mit der dreifachen Doornkaat^{R}-Menge von 6 x 20 ml vorge= nommen.

2.8.2.

An den Versuchen waren wieder vier Probanden (3 ♂ und 1 ♀ beteiligt; allen Versuchspersonen wurden im crossover Versuch die Tabletten ohne und mit Alkoholbelastung verabfolgt. Zwischen den beiden Versuchsreihen lag mindestens ein Zeitraum von drei Tagen. Hierdurch schien eine Kumulation sowohl von Restsalicylat als auch von Restaldehyd im Blut ausgeschlossen.
Vor jeder Versuchsreihe, d. h. vor Einnahme der Tablette, wurde den Probanden eine Harnprobe als Blindprobe genommen, um den postulierten Nullwert zu überprüfen.
Abb. 6,7 zeigen die ausgeschiedenen kumulativen Mengen an Gesamtsalicylat. Bei allen Probanden war die Ausscheidung nach Alkoholgabe erhöht, wobei der Unterschied bei Proband 4 allerdings recht gering ist.
Die Darstellung der gemittelten Kurven der 4 Probanden zeigt zwischen 2 und 14 Stunden Signifikanz (Abb. 8).

Die Nomogramme der Ausscheidungsgeschwindigkeit an Gesamtsalicylat (Abb. 9) lassen erkennen, daß die Exkretionswerte bei gleichzeitiger Verabreichung von Alkohol von der 2. Stunde an erheblich ansteigen, von der 6. Stunde an ebenso schnell wieder abfallen und danach ähnlich wie bei den Versuchen ohne Alkohol verlaufen.

2.8.2.

In Tab. 8 sind die pH-Werte des Urins zu den Zeiten der jeweiligen Probe-Entnahme angeführt. Sie beweisen, daß die vermehrte Salicylat-Ausscheidung unter Aethanol= belastung nicht auf eine pH-Verschiebung ins stärker Alkalische zurückzuführen ist. Es läßt sich keine Ten= denz erkennen, daß unter Alkoholbelastung ein stärker alkalischer Harn ausgeschieden wird.

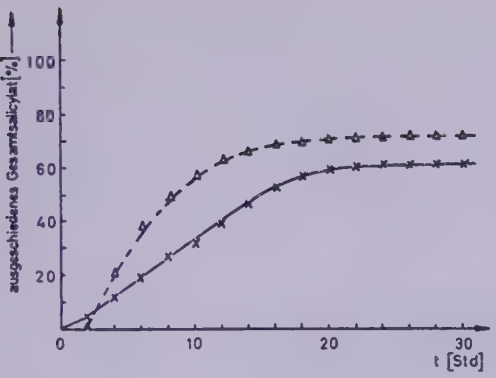


Abb. 6 - a
Proband 1

Abb. 6: Kumulative Gesamtsalicylat-Ausscheidung im Harn nach der Einnahme der Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1, 250 mg Acetylsalicylsäure enthaltend.

—X— ohne Alkohol

--Δ-- mit Alkohol

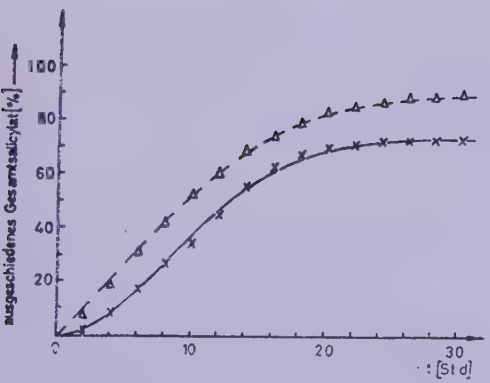


Abb. 6 - b
Proband 2

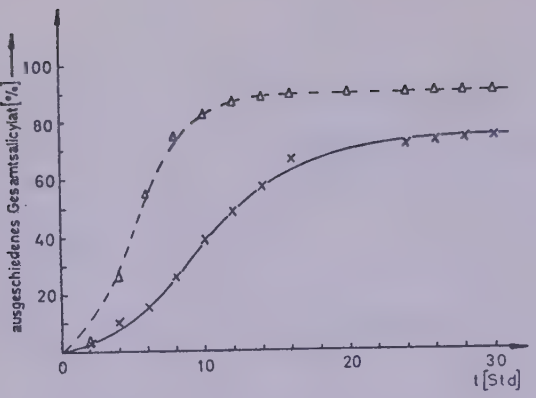


Abb. 7 - a
Proband 3

Abb. 7: Kumulative Gesamtsalicylat-Ausscheidung im Harn nach der Einnahme der Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1, 250 mg Acetylsalicyl= säure enthaltend.

—X— ohne Alkohol

--△-- mit Alkohol

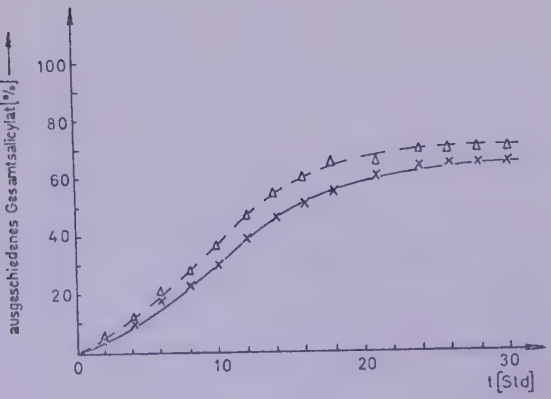


Abb. 7 - b
Proband 4

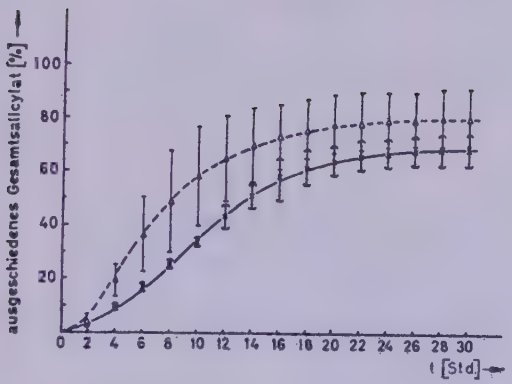


Abb. 8: Kumulative Gesamtsalicylat-Ausscheidung im Harn nach der Einnahme der Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1, 250 mg Acetylsalicyl= säure enthaltend, (4 Probanden).

—X— ohne Alkohol

-△-- mit Alkohol

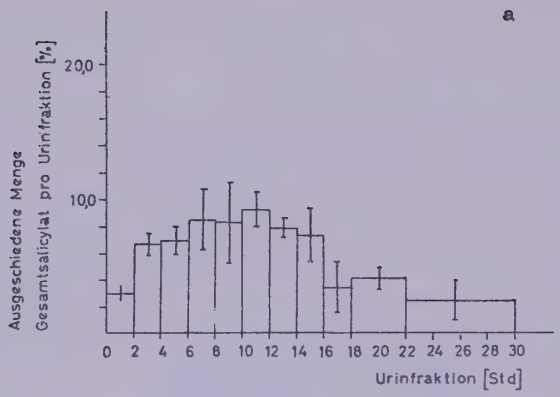


Abb. 9: Schema der Gesamtsalicylat-Ausscheidung nach peroraler Applikation der Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1^{R}, 250 mg Acetylsalicylsäure enthaltend

a: ohne Alkohol
b: mit Alkohol

(4 Probanden)

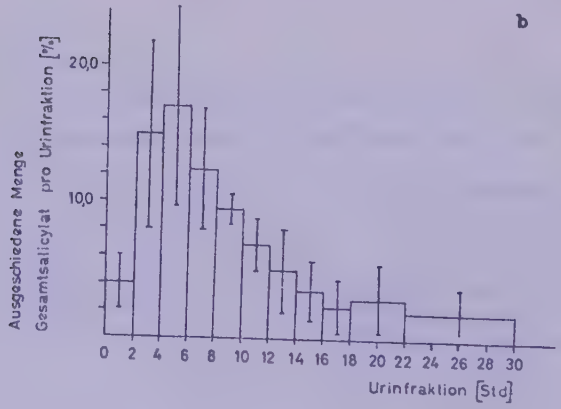


Tabelle 8: Urin-pH-Werte

Zeit nach Applikation (Std.)	Proband 1		Proband 2		Proband 3		Proband 4	
	ohne Alkohol	mit Alkohol	ohne Alkohol	mit Alkohol	ohne Alkohol	mit Alkohol	ohne Alkohol	mit Alkohol
2	5.65	5.65	5.25	5.55	5.90	5.57	5.30	5.15
4	5.80	5.40	6.10	6.30	6.15	5.50	5.15	5.10
6	5.50	6.65	5.25	6.15	6.75	7.05	5.70	5.30
8	6.10	6.05	5.55	6.95	6.70	7.45	5.60	5.20
10	6.95	5.70	5.30	6.65	7.30	6.65	5.80	6.40
12	6.90	6.55	5.70	6.40	7.00	6.40	6.75	5.90
14	5.80	5.95	5.60	5.80	6.80	6.00	6.35	5.60
16	7.20	6.00	5.55	5.25	6.95	5.80	6.30	5.50
18	5.65	6.30	6.80	5.15	-	-	6.05	-
20	5.75	5.55	5.55	5.25	-	6.90	-	6.05
22	5.70	5.65	5.15	5.50	-	-	6.35	-
24	5.70	5.50	5.25	5.50	5.85	6.15	5.90	5.65
26	6.45	5.55	5.15	5.40	5.55	-	5.70	5.10
28	7.20	5.50	5.80	5.45	5.75	5.55	5.55	5.50
30	6.80	5.75	5.10	5.35	6.90	5.45	5.50	5.65

2.8.3. Resorptionsrate

Nach Wagner und Nelson (27) können aus den Daten der Harnexkretion Rückschlüsse auf die nach einer bestimmten Zeit t resorbierte Arzneistoffmenge gezogen werden, sofern sich das nachfolgende, offene Ein-Kompartiment-Modell anwenden läßt:

$$A \xrightarrow{k_a} B \xrightarrow{k_e} U$$

A = Arzneistoffmenge im Gastrointestinaltrakt

B = Arzneistoffmenge im Blutkompartiment

U = Arzneistoffmenge im Urin

Dazu sind folgende Annahmen erforderlich:

1. Zwischen Blut- und Gewebekompartiment erfolgt schnelle Einstellung des Verteilungsgleichgewichts
2. Die Eliminationskonstante k_e gehorcht einer Reaktion 1. Ordnung
3. Das Verteilungsvolumen bleibt während der Versuchsdauer konstant
4. Die im Urin analysierte Verbindung muß unverändert vorliegen.

2.8.3.

Dann läßt sich die als "Wagner-Nelson-Gleichung" bekannte Beziehung anwenden:

$$(\%\ \text{resorbiert})_T = \frac{A_T}{A} \cdot 100$$

$$= \frac{(1/K).(dX_u/dt)+X_u}{(X_u)_\infty} \cdot 100$$

A_T = Gesamtmenge resorbierter Arzneistoff von der Zeit 0 bis t

A = maximal ausgeschiedene Pharmakonmenge (= U_∞)

K = Eliminationskonstante 1. Ordnung (= k_e)

(dX_u/dt) = Exkretionsgeschwindigkeit

X_u = die nach t kumuliert ausgeschiedene Menge Pharmakon

(X_u) = die insgesamt ausgeschiedene Menge Pharmakon

Mit dieser Gleichung wurden für jeden Probanden die nach zwei und vier Stunden resorbierten Mengen Acetylsalicylsäure bestimmt (Tab. 9).

Die Resorptionsraten lagen bei Alkoholbelastung jeweils höher, wobei die Unterschiede bei dem Proband 4 nur gering waren. Mit Ausnahme dieses Probanden waren die Unterschiede nach 4 Stunden jeweils höher als nach 2 Stunden.

2.8.3.

Die bisherigen in vivo Versuche lassen erkennen, daß die Liberation der Acetylsalicylsäure aus Depot-Tabletten mit Eudragit ret l durch Aethanol wesentlich gesteigert ist.

Tabelle 9: Absorptionsrate von Acetylsalicylsäure (% der Dosis) nach Wagner und Nelson (27).

Proband	Zeit (Std.)	ohne Alkohol	mit Alkohol
1	2	12	13
	4	29	45
2	2	10	21
	4	21	37
3	2	11	13
	4	21	45
4	2	12	15
	4	23	26

2.9. Untersuchungen mit der Endoradiosonde

Die in vorausgegangenen Exkretionsuntersuchungen gefundene beschleunigte Exkretion unter Alkoholaufnahme wurde auf eine gesteigerte Liberation der Acetylsalicylsäure zurückgeführt.

Theoretisch mußte jedoch auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß der Alkohol die Durchlässigkeit der Magen-Darm-Wand erhöht, so daß hierdurch eine erhöhte Liberation vorgetäuscht wird. Uns sind allerdings solche Beeinflussungen aus der Literatur nicht bekannt. Es erschien daher wünschenswert, eine experimentelle Möglichkeit zu haben, die erhöhte Liberation direkt in vivo nachzuweisen.

Ein Weg zur Klärung dieser Frage sollte in der Verwendung der Endoradiosonde, auch Heidelberger Kapsel genannt, liegen.

Die Kapsel stellt einen kleinen, medikamentähnlichen und verschluckbaren Hochfrequenzsender dar, dessen Oszillatorfrequenz pH-abhängig schwankt. Der zugehörige Empfangsverstärker erhält die abgestrahlte Sendeenergie über eine dreidimensionale Dipol-Gürtelantenne, die den Probanden in der zu messenden Körperregion umgeschnallt wird.

Der funktionelle Zusammenhang zwischen der Zeit und dem pH-Wert wird im Verstärker linearisiert, so daß die Meßergebnisse von dem eingebauten Punktschreiber

2.9.

direkt als Diagramm in rechtwinkligen Koordinaten aufgezeichnet werden können.
In der klinischen Medizin wird die Endoradiosonde hauptsächlich zur routinemäßigen Magenfunktionsprüfung oder auch Säurebildungsleistung verwendet, wo sie die frühere Methode der Sondenausheberung ersetzt (28). Modifizierte Versuchsanordnungen lassen auch differenzierte Bestimmungen über gebundene Säure, Schleimgehalt, Motorik, Magensaftmenge, Säurestabilisierungszeit u. a. zu. (28).

Normalerweise durchwandert die Sonde den Magen-Darm-Trakt und wird mit dem Faeces ausgeschieden.
Für pharmazeutische Zwecke wurde das Prinzip der Heidelberger Kapsel zuerst von Eckert angewendet (29).
Er führte Untersuchungen über die Auflösung von Gelatine-Kapseln im Magen und Darm durch.

Beabsichtigt man, die Endoradiosonde zu Untersuchungen der Liberation von Arzneistoffen aus Arzneiformen einzusetzen, so muß in ausreichender Dosierung ein Pharmakon verarbeitet werden, dessen Liberation im Magen oder Darm mit einer deutlichen pH-Änderung einhergeht.
Eckert empfahl für derartige Untersuchungen im Magen Natriumhydrogencarbonat oder Natriumzitrat, während für die gleichen Untersuchungen im Darm Glutaminsäurehydrochlorid eingesetzt wurde.

2.9.

Liberation der beiden erstgenannten Substanzen im Magen führt zu einem pH-Anstieg, während Glutaminsäurehydrochlorid den pH-Wert im Darm erniedrigt.

2.9.1. Versuchsanordnung für die Untersuchung von Eudragit ret 1-Depot-Tabletten

Da die wesentliche Beeinflussung einer peroral eingenommenen Arzneiform durch Alkohol bevorzugt im Magen erfolgen sollte, führten wir unsere Versuche mit Natriumhydrogencarbonat als Testsubstanz durch. Die daraus hergestellten Tabletten mit Eudragit ret 1 enthielten jeweils 600 mg Natriumhydrogencarbonat, deren Zerfallszeit in 0.1 N HCl und in 0.1 N HCl mit 30% Aethanol einen signifikanten Unterschied ergab (Tab. 35, 36).
Bei derartigen Versuchsanordnungen wird die Sonde in geeigneter Weise mit der festen peroralen Arzneiform verbunden. Wir verwendeten dazu ein Netz aus dünner Naturseide.
Um die Lage der Depot-Tablette mit der Sonde im Magen zu fixieren und ein Weiterwandern durch den Pylorus in den Darm zu verhindern, wurde sie mit einem 45 cm langen Catgut-Faden verbunden, der am anderen Ende mit einem Streifen Heftpflaster am Kinn der Versuchsperson befestigt wurde.

Zu der Dosierung von 600 mg Natriumhydrogencarbonat sind einige Anmerkungen notwendig:
Wir haben uns davon leiten lassen, daß bei den klinischen Routineuntersuchungen über die Säureleistung des Magens bei der Bestimmung der sogenannten "Alkalitestzeit" eine standardisierte, gesättigte Natrium-

2.9.1.

hydrogencarbonat-Lösung von 5 ml verwendet wird (30), was einer Molarität von 1,13 mol/l entspricht (31). Mit dieser Menge wird die Ausgangslage des Magens unabhängig vom Nüchternwert, der beim normaciden Magen völlig unterschiedliche pH-Werte haben kann (32), auf einen konstanten Wert von pH 7 gebracht.
Für unsere Überlegungen sollte das bedeuten, daß 5 ml einer 1.13-molaren Lösung ausreichen, um einen eindeutigen pH-Sprung im aufgezeichneten Diagramm zu erhalten, wobei wir zusätzlich berücksichtigen mußten, daß wir keine Lösung, sondern Tabletten mit retardierendem Effekt einsetzen wollten, so daß die eingesetzte Menge Natriumhydrogencarbonat wegen des langsamer verfügbaren Bicarbonats größer sein sollte.
Andererseits mußten die Tabletten so dimensioniert sein, daß eine problemlose Einnahme möglich war.
Eine um 20% größere Menge Natriumhydrogencarbonat schien dafür ausreichend zu sein; dies ergab eine Dosierung von 600 mg, was einem Volumen von 6,3 ml der beim "Alkalitest" verwendeten Lösung entspricht.

Erwähnenswert ist die Definition von Noeller für die Alkalitestzeit: Zeitspanne zwischen Anstieg der Kurve durch pH-Erhöhung nach einer dosierten Bicarbonatgabe und Rückkehr zum Ausgangswert.

2.9.1.

Der Unterschied der Natriumhydrogencarbonat-Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1 gegenüber den bisher untersuchten Tabletten mit Acetylsalicylsäure als Arzneistoff liegt darin, daß Acetylsalicylsäure in reinem Aethanol gut löslich ist; Natriumhydrogencarbonat dagegen so gut wie unlöslich.
Der Liberationsvorgang unter Aethanolbelastung sollte folglich bei den Versuchen mit der Endoradiosonde allein auf die schnellere Auflösung der Einbettungsmatrix aus Eudragit ret 1 zurückzuführen sein.

2.9.2. In vitro Simulation mit der Endoradiosonde

Um die Verwendbarkeit für die beabsichtigten in vivo Untersuchungen zu testen, wurden zunächst einige in vitro Prüfungen durchgeführt.

Als physiologische Analoga für die Verhältnisse im Magensaft wurden 50 ml 0.1 N HCl, 50 ml 0.1 N HCl + 15 ml Aethanol (99,9 %) und 0.1 N HCl + 120 ml Doornkaat (38 %) verwendet. Die Messungen erfolgten bei 37° C. Die mit der Sonde verbundene Tablette wurde nicht bewegt. Als Aufzeichnungsdauer wurden 30 Minuten für ausreichend gehalten.

Die Abb. 10 stellt die mit 0.1 N HCl allein erhaltene Kurve dar. Während der ersten 15 Minuten ändert sich der Ausgangswert von pH 1 nur geringfügig, um dann über etwa 3 pH-Einheiten anzusteigen.

Das beweist, daß unter diesen Bedingungen anfangs keine wesentlichen Mengen Bikarbonat freigesetzt werden. Der weitere zackenförmige Verlauf deutet auf eine stärkere CO_2-Entwicklung, etwa von der 15. Minute an, hin. Der pH-Wert wird von da an über die Versuchsdauer konstant bis etwa pH 4 verändert.

Das durch Verdünnung mit 15 ml Aethanol erhaltene Diagramm zeigt eine Differenz zwischen Anfangswert und Endwert von etwa 6 pH-Einheiten; der erste sichtbare, nur wenig ausgeprägte Anstieg beginnt nach ca. 3 Minuten (Abb. 11). Führt man den gleichen Versuch ohne

2.9.2.

Tablette durch, so erfolgt lediglich ein gleichförmiger Anstieg um 0,5 pH-Einheiten (Abb. 11 - a).
Der Kurvenanstieg nach Einbringen der Tablette in 0.1 N HCl + 120 ml Doornkaat^{R} ist wesentlich flacher und erfolgt sehr gleichmäßig; die Differenz zwischen Anfangs- und Endwert ist mit etwa 3,5 pH-Einheiten kleiner als bei reinem Aethanol (Abb. 12).
Der Anstieg beginnt kurz nach Einbringen der Tablette.
Die Basislinie bei Verdünnung mit Doornkaat^{R} ohne Tablette (Abb. 12 - a) erhöht sich kontinuierlich nur um fast 1 pH-Einheit.
Diese Versuche beweisen, daß in vitro ein wesentlich schnellerer pH-Anstieg in Anwesenheit des Aethanols angezeigt wird.

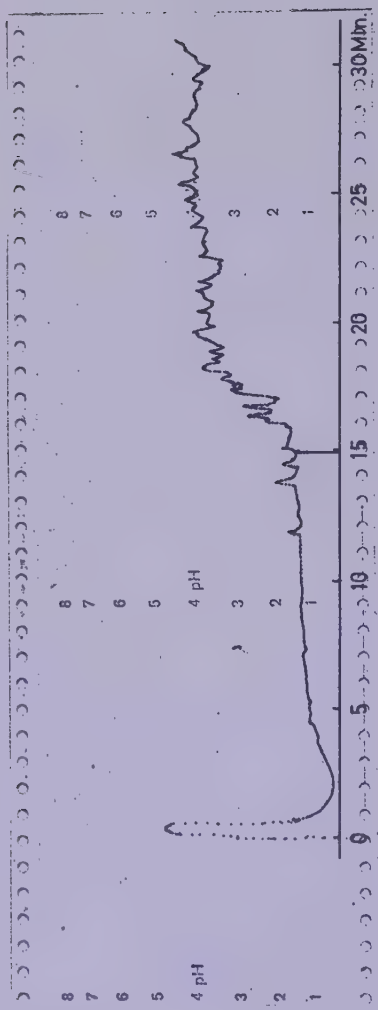


Abb. 10
In vitro Untersuchung
mit Endoradiosonde
(50 ml 0.1 N HCl,
mit Tablette)

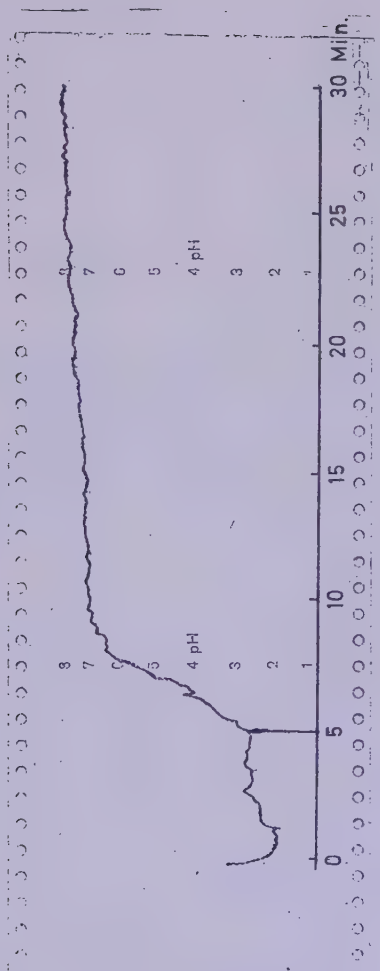


Abb. 11
In vitro Untersuchung
mit Endoradiosonde
(50 ml 0.1 N HCl + 15 ml
Aethanol, mit Tablette)

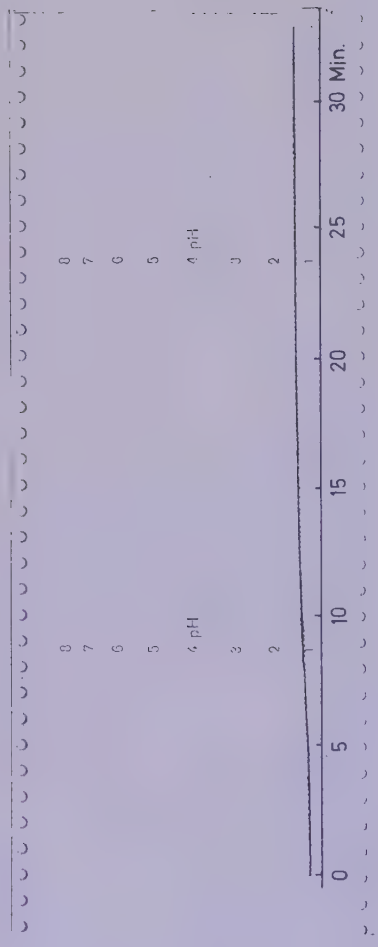


Abb. 11 - a
In vitro Untersuchung
mit Endoradiosonde
(50 ml 0.1 N HCl + 15 ml
Aethanol, ohne Tablette)

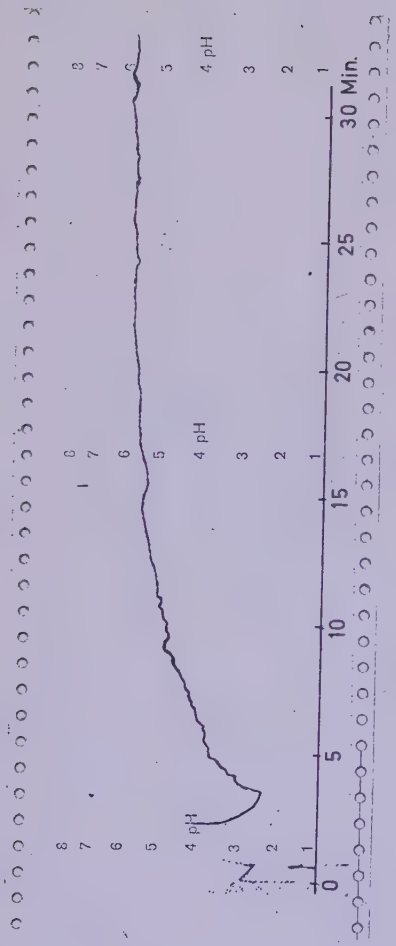


Abb. 12
In vitro Untersuchung
mit Endoradiosonde
(50 ml 0.1 N HCl + 120 ml
Doornkaat^{R}, mit Tablette)

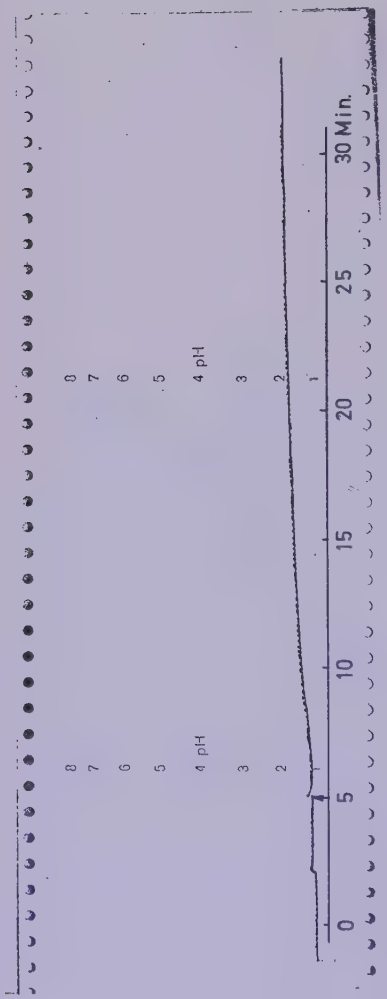


Abb. 12 - a
In vitro Untersuchung mit Endoradiosonde (50 ml 0.1 N HCl + nach 5 Min. 120 ml Doornkaat^{R}, ohne Tablette)

2.9.3. In vivo Untersuchungen mit der Endoradiosonde

Vier Probanden hatten die mit der Tablette verbundene Sonde mit 50 ml Wasser einzunehmen. Sonde und Tablette waren an einem 45 cm langen Catgut-Faden fixiert, so daß sicher gestellt war, daß sich beide im Magen befanden. Die Einnahme von Alkohol in Form von Doornkaat^{R} erfolgte 4 bis 10 Minuten nach Verschlucken der Sonde. Es gibt keine Möglichkeit, die pH-Ausgangslage im Magen der Probanden vor Versuchsbeginn zu normieren; auf Grund des ersten Zeigerausschlages des Registriergeräts sollte jedoch eine Bezugsgröße erhalten werden, die uns den Eintritt des Alkohols in den Magen anzeigt. Es mußte damit gerechnet werden, daß bei den Probanden der Anteil an freier und gebundener Säure unterschiedlich ist, so daß die Ausgangs-pH-Werte verschieden sein können (32). Daher haben wir bei 2 Probanden jeweils einen Blindtest mit Doornkaat^{R} ohne Tablette gemacht, um die Magenreaktion auf Alkohol festzustellen. Bei einem Probanden erfolgte keine pH-Änderung nach Gabe von Doornkaat^{R}, während bei dem anderen ein kräftiger Sprung zum Basischen eintrat (Abb. 13, 14). Nach kurzer Zeit hatte sich die Ausgangslage mit pH 1 jedoch wieder eingestellt.

In den Abb. 15 bis 22 sind die Ergebnisse dargestellt, die bei den vier Probanden nach Einnahme der Tablette ohne und mit Alkohol (Doornkaat^{R}) erhalten wurden.

2.9.3.

Eine deutliche Steigerung der Freisetzung des Bikarbonats unter Alkoholbelastung wurde bei den Probanden 5 und 8 mit dieser Meßmethodik festgestellt.

Abb. 15 zeigt das Diagramm nach Einnahme der Tablette ohne Alkoholbelastung durch Proband 5. Während der ersten 15 Minuten tritt keine wesentliche pH-Änderung ein. Anschließend ist die Kurve durch Zacken geprägt, die analog den in vitro Versuchen durch freigesetztes Kohlendioxid bedingt sein sollten. Das Gas wird durch die HCl-Einwirkung aus an der Oberfläche befindlichem Bikarbonat freigesetzt.
Es muß bei der Analyse der Kurven berücksichtigt werden, daß sich die Tablette unmittelbar an der Indikatorelektrode der Sondenmeßkette befindet, und daß die Gasentwicklung dazu beiträgt, daß sich keine beständige Diffusionsschicht neutraler Reaktionsprodukte im Bereich der Elektrode ausbildet.
Abb. 16 zeigt, daß nach Alkoholeinnahme erwartungsgemäß sofort ein größerer pH-Anstieg erfolgt.
Bei Proband 8 zeigt sich nach dem Zusatz des Alkohols sofort eine längere Zeit anhaltende Erhöhung des pH-Werts im Vergleich zu dem Versuch ohne Alkoholbelastung (Abb. 17, 18).

2.9.3.

Bei dem Probanden 7 wird die Alkoholzugabe ebenfalls mit einer sofortigen Erhöhung des pH-Werts beantwortet, die jedoch im Vergleich zu den Probanden 5 und 8 kurzfristiger und unregelmäßiger ist. Ein Vergleich der Flächen unter den pH/Zeit-Kurven in den Versuchen ohne und mit Alkoholbelastung zeigt jedoch, daß im letzten Fall die Fläche unter der Kurve wesentlich größer ist, was auf eine vermehrte Bikarbonat-Freigabe schließen läßt (Abb. 19, 20).

Proband 6 fällt aus der Reihe der mit den drei anderen Probanden erhaltenen Ergebnisse (Abb. 21, 22). Diese Versuchsperson zeigte bereits nach Zugabe des alkoholischen Getränks ohne Anwesenheit der Tablette einen kurzzeitigen pH-Anstieg (Abb. 14), was auf eine geringe acide Ausgangslage schließen ließ. Dies wurde auch darin bestätigt, daß in den Abb. 21 und 22 bereits in den ersten Versuchsminuten erhöhte pH-Werte im Magen angezeigt wurden. Die acide Ausgangslage scheint so schwach zu sein, daß in dem Versuch ohne Alkoholzusatz bereits nach etwa 12 Minuten ein beständiger pH-Anstieg selbst durch die recht geringen freigesetzten Bikarbonatmengen erfolgen konnte. Die Zugabe von Alkohol scheint hier eine verstärkte Säureproduktion zur Folge zu haben. Der unregelmäßige, gezackte

2.9.3.

Kurvenverlauf beweist jedoch, daß auch eine kräftige CO_2-Entwicklung im Gang ist. Es ist bekannt, daß Alkohol die Produktion von Magensaft fördern kann.

Wir glauben, daß die Ergebnisse bei 3 der 4 Versuchspersonen beweisen, daß eine verstärkte Bikarbonat-Freisetzung unter Alkoholbelastung aus den Depot-Tabletten erfolgt, während die Ergebnisse bei dem vierten Probanden - wohl wegen der veränderten physiologischen Ausgangslage - keine eindeutige Interpretation erlauben.

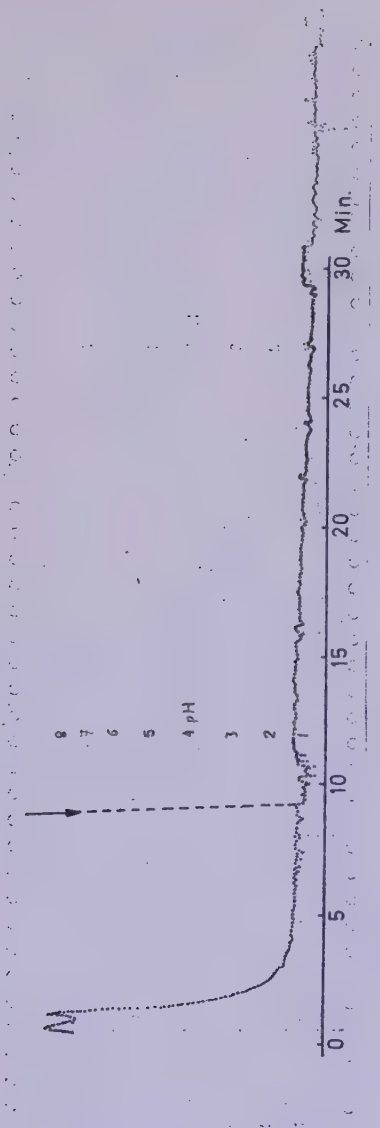


Abb. 13
Endoradiosonde im Magen
ohne Tablette mit Alkohol,
Proband 5
↓ Alkohol Einnahme

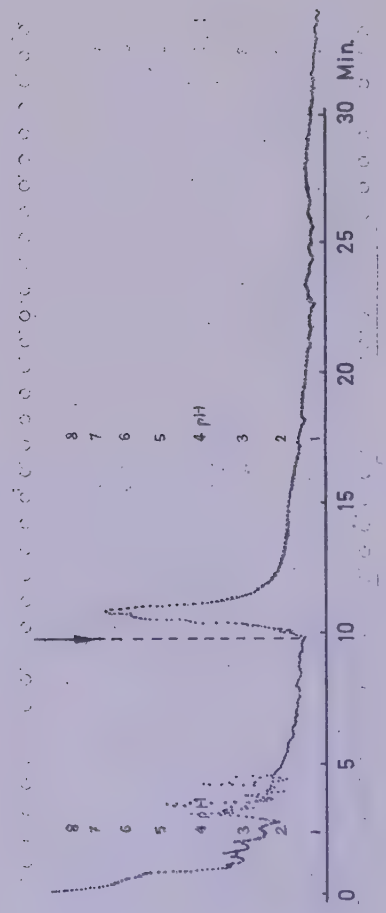


Abb. 14
Endoradiosonde im Magen ohne Tablette mit Alkohol
Proband 6,
↓ Alkohol Einnahme

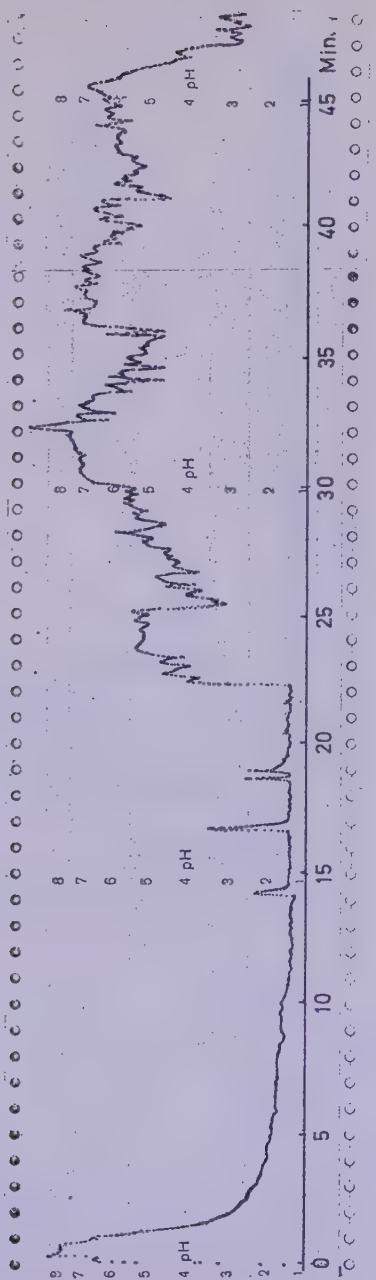


Abb. 15
Endoradiosonde im Magen mit Natriumbikarbonat-Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1^{R} ohne Alkohol,
Proband 5

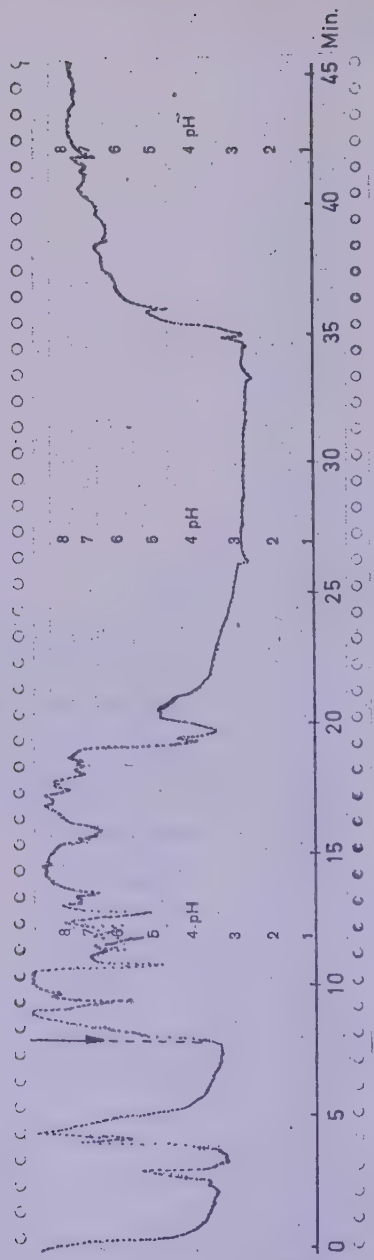


Abb. 16
Endoradiosonde im Magen mit Natriumbikarbonat-Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1,
Proband 5.
↓ Alkohol Einnahme

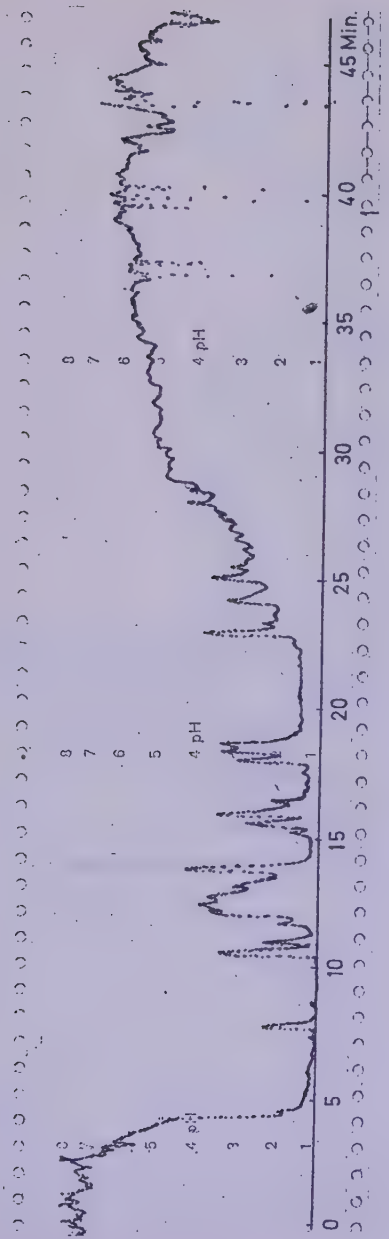


Abb. 17
Endoradiosonde im Magen
mit Natriumbikarbonat-
Depot-Tabletten mit
Eudragit ret 1,
ohne Alkohol,
Proband 8.

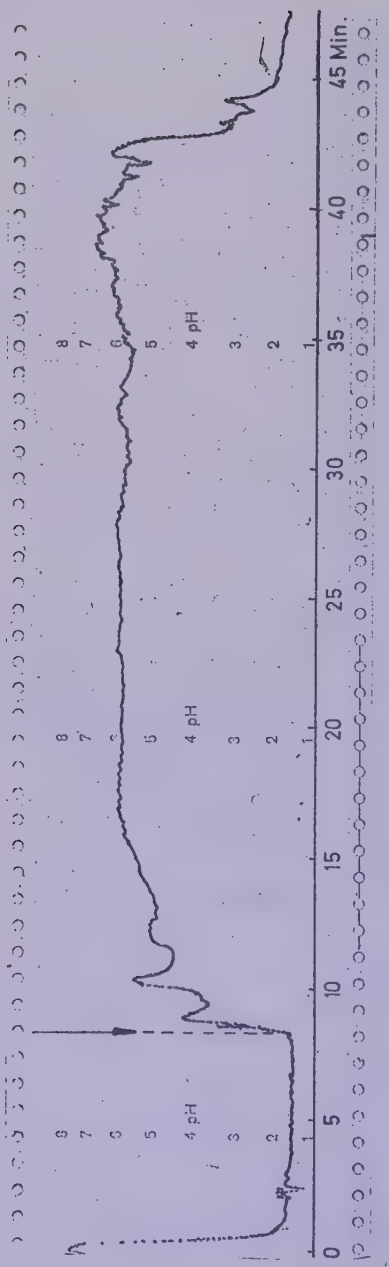


Abb. 18
Endoradiosonde im Magen mit Natriumbikarbonat-Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1,
Proband 8.
↓ Alkohol Einnahme

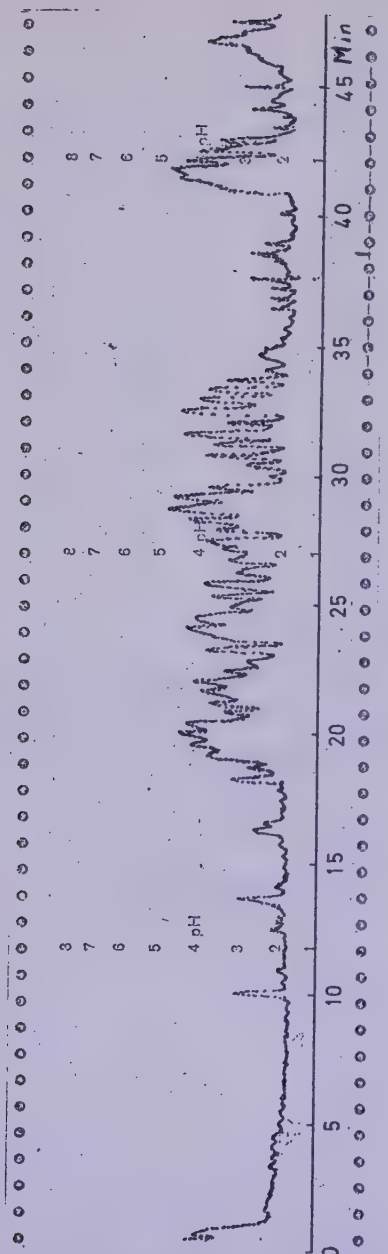


Abb. 19
Endoradiosonde im Magen mit Natriumbikarbonat-Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1, ohne Alkohol, Proband 7.

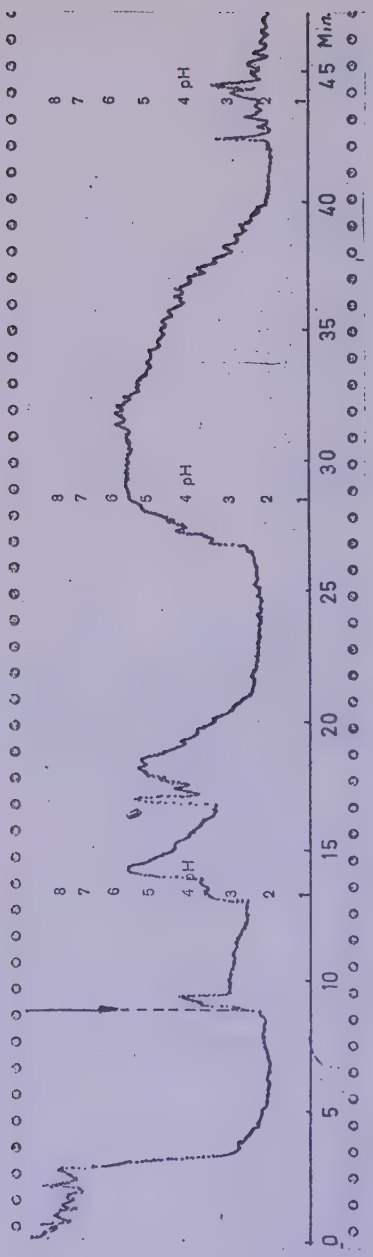


Abb. 20
Endoradiosonde im Magen mit Natriumbikarbonat-Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1, mit Alkohol, Proband 7.
↓ Alkohol Einnahme

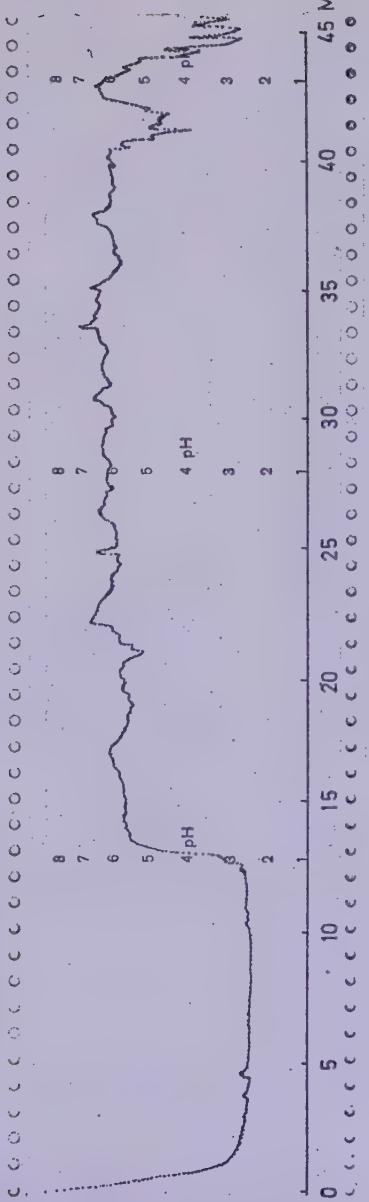


Abb. 21
Endoradiosonde im Magen mit Natriumbikarbonat-Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1, ohne Alkohol, Proband 6.

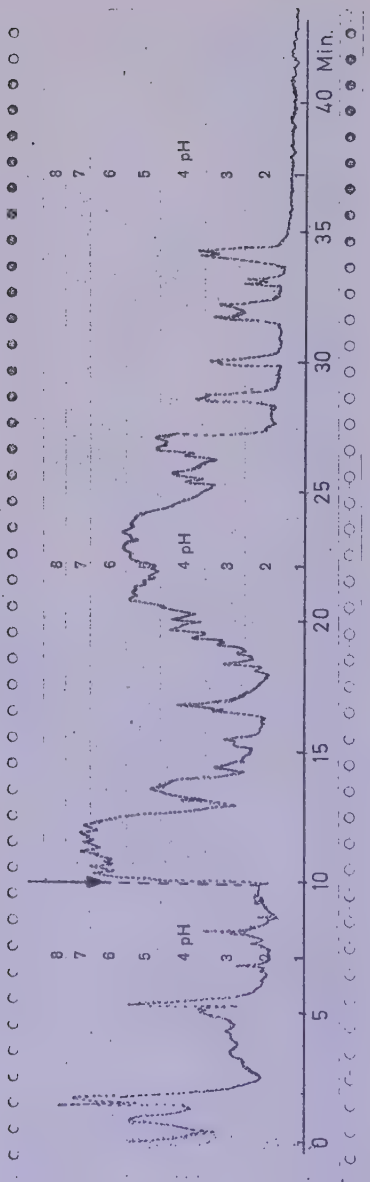


Abb. 22
Endoradiosonde im Magen mit Natriumbikarbonat-Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1, mit Alkohol, Proband 6.
↓ Alkohol Einnahme

2.10. Radiographie mit Bariumsulfat-Depot-Tabletten*

Gewisse Schwankungen bei Untersuchungen mit der Endo=radiosonde sollten zum Teil darin bestehen, daß die gegenseitige Lage von Tablette und Sonde im Magen von Versuch zu Versuch etwas variieren kann; dies kann sich in einer unterschiedlichen Beeinflussung der Meßelektrode durch entstehendes Kohlendioxid bemerkbar machen. Hier=auf ist wohl auch zum Teil der gezackte Kurvenverlauf der Diagramme zurückzuführen.
Wir zogen daher ein weiteres Verfahren heran, von dem wir uns eine optische Verfolgung des in vivo Verhaltens erhofften, die Beobachtung des Verhaltens von Depot-Tablet=ten mit Bariumsulfat am Röntgenschirm; deren Zerfallszeit in 0.1 N HCl und in 0.1 N HCl mit 30 % Aethanol einen signifikanten Unterschied ergab (Tab. 37, 38).

Im Gegensatz zu Acetylsalicylsäure und Natriumhydrogen=carbonat, ist Bariumsulfat sowohl in reinem Aethanol als auch in Salzsäure unlöslich.

Für diese Untersuchungen standen zwei Probanden zur Ver=fügung. Die Versuche wurden, bedingt durch die Aufnahme=technik des Röntgengerätes, im Stehen vorgenommen.
Die Tabletten wurden mit einem Faden fixiert, der nach ersten Orientierungen am Röntgenschirm 55 cm lang sein mußte, um die Tablette in den Sinusbereich des Magens zu bringen. Hatten sie diese Position erreicht, wurde

die erste Röntgenaufnahme gemacht. Der ganze Schluck=vorgang wurde auf dem Bildschirm verfolgt.
Der Aethanol - ebenfalls wieder 6 x 20 ml Doornkaat^{R} - wurde nach 20 Minuten eingegeben; unmittelbar danach erfolgte die nächste Aufnahme; die weiteren Bilder wurden nach den angegebenen Zeiten aufgenommen.
Die erkennbaren kreuzweisen Einschnürungen der Tabletten rühren von der Befestigung mit dem Catgut-Faden her.

Bei Proband 1 ist im Versuch ohne Aethanol die erste sichtbare Deformation, die sich als Unschärfe der Tablettenkontur darstellt, nach 300 Minuten erkennbar.

Bei demselben Probanden tritt eine solche Deformation unter Alkoholbelastung bereits nach 35 Minuten ein, obwohl auch nach 20 Minuten bereits eine Proliferation an der Tablettenoberfläche erkennbar ist (Abb. 24-b).
Bei Proband 2 ist die Tablette bei der Untersuchung ohne Alkohol nach 270 Minuten noch völlig intakt.

---

*) Die Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Fischer, Facharzt für Röntgenologie, Berlin-Wedding, durchgeführt.

2.10

Unter Alkoholbelastung scheint die Deformation bereits wieder nach 20 Minuten einzusetzen (Abb. 26 - b).
Auf allen Aufnahmen ist so gut wie kein aus dem Tablettenverband freigesetztes Bariumsulfat zu sehen, was wir eigentlich nach Einsetzen der Auflösung des Eudragit ret 1 zu beobachten hofften.
Eine deutlichere Aussage könnte unter Umständen auch erreicht werden, wenn den Tabletten eine bestimmte Menge Bicarbonat zugesetzt würde, um hierdurch den Zerfallsvorgang zu beschleunigen und damit vorhandene Unterschiede zu verdeutlichen. Auch eine Variation der Mengenverhältnisse von Bariumsulfat und Eudragit ret 1 könnte klarere Ergebnisse liefern.
Es kann der berechtigte Einwand vorgebracht werden, daß die langen Untersuchungszeiten ohne Relation zu den in vivo Verhältnissen sind, sowohl was die Verweilzeit der Tablette als auch des Alkohols im Magen anbelangt. Selbstverständlich bleiben Medikamente, Nahrung, vor allem Flüssigkeiten, normalerweise nicht während derart langer Zeiträume im Magen. Es ist jedoch anzunehmen, daß eine Tablette, deren Struktur durch den Alkohol beeinflußt worden ist, auch gegenüber den weiteren physiologischen und mechanischen Einwirkungen im Darm weniger widerstandsfähig ist, so daß sich aus ihrem weiteren Verhalten Rückschlüsse auf die Aethanoleinwirkung ziehen lassen sollten.

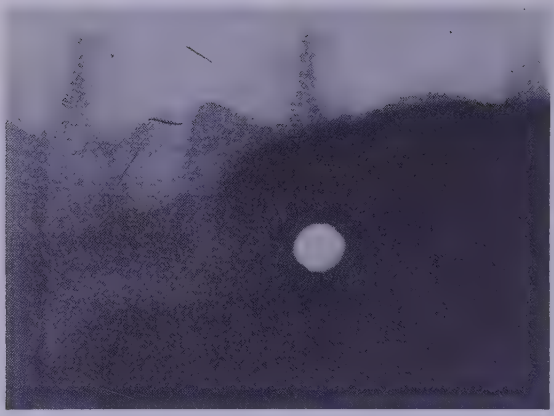


Abb. 23 a
Bei 0. Min.

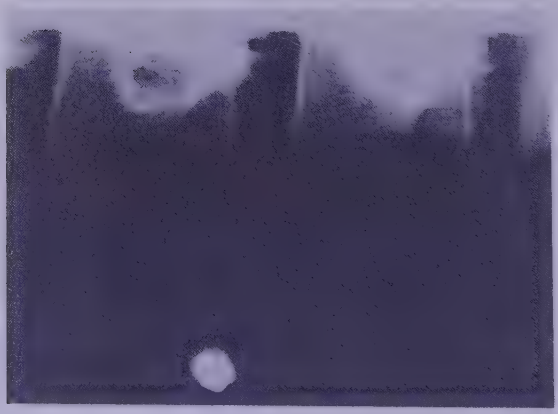


Abb. 23 b
nach 20 Min.

Abb. 23 a-g: Röntgen-Aufnahmen nach Einnahme von Bariumsulfat-Eudragit ret 1-Depot-Tabletten in Zeitabhängigkeit im Magen ohne Alkohol. Proband 1.

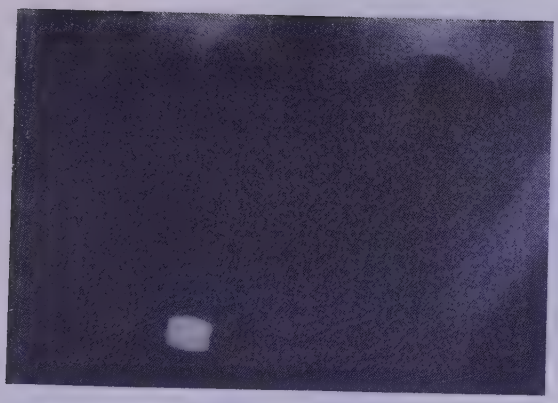


Abb. 23 c
nach 60 Min.

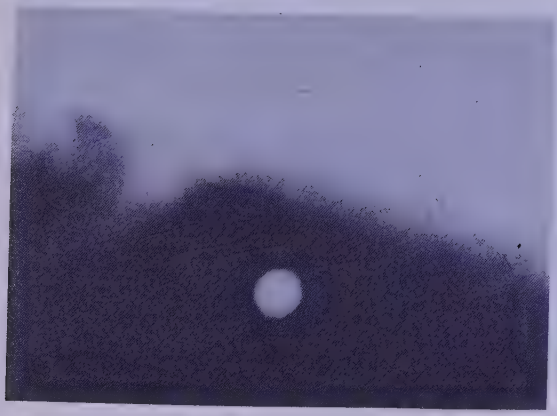


Abb. 23 d
nach 120 Min.

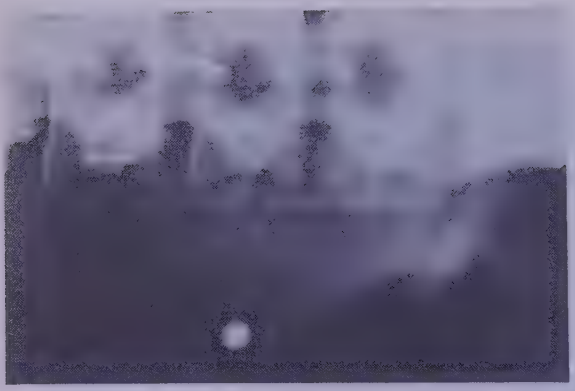


Abb. 23 e
nach 180 Min.

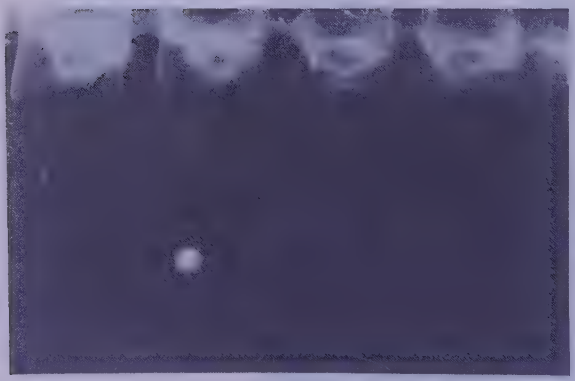


Abb. 23 f
nach 240 Min.

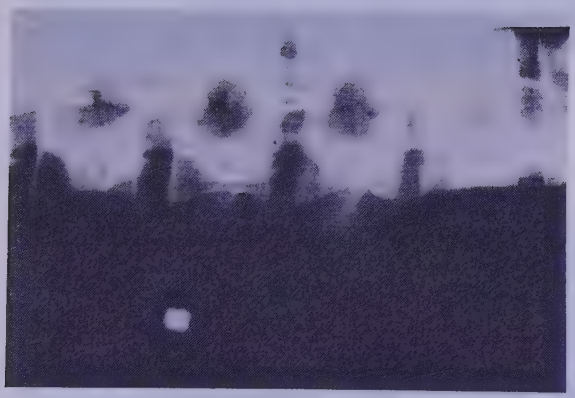


Abb. 23 g
nach 300 Min.

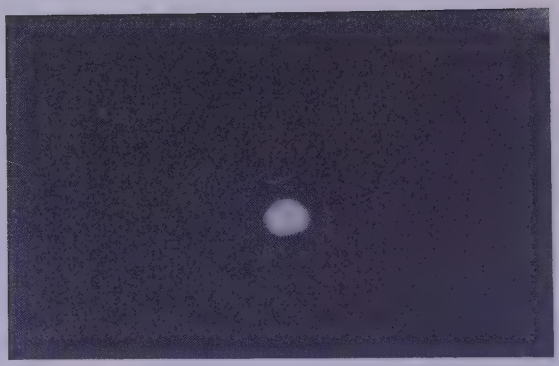


Abb. 24 a
Bei 0. Min.

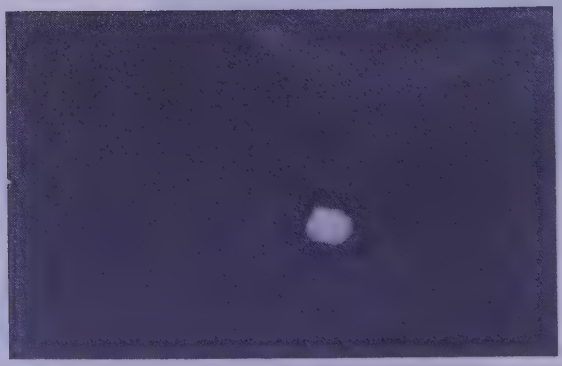


Abb. 24 b
nach 20 Min.

Abb. 24 a - i: Röntgen-Aufnahmen nach Einnahme von Barium=
sulfat-Eudragit ret 1-Depot-Tabletten in
Zeitabhängigkeit im Magen mit Alkohol.Proband 1.

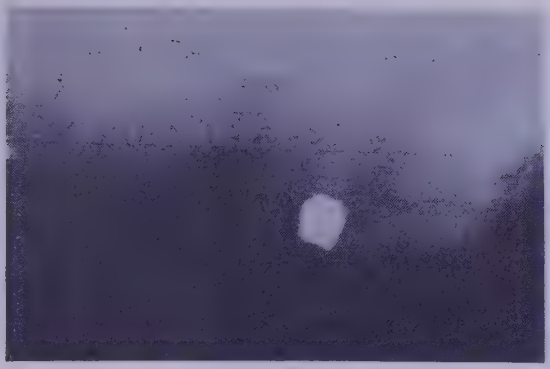


Abb. 24 c
nach 35 Min.

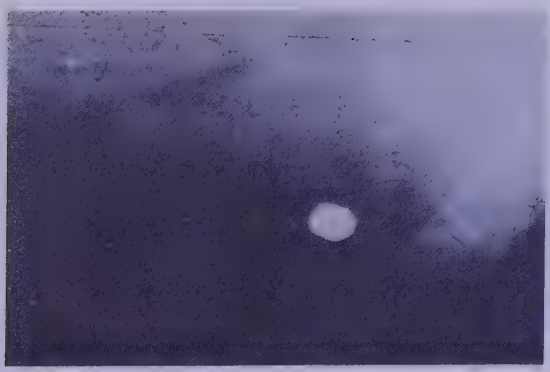


Abb. 24 d
nach 45 Min.

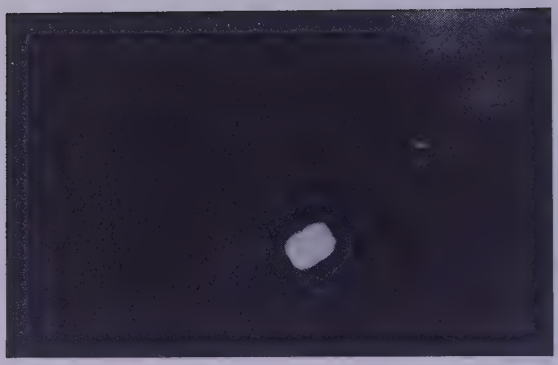


Abb. 24 e
nach 65 Min.

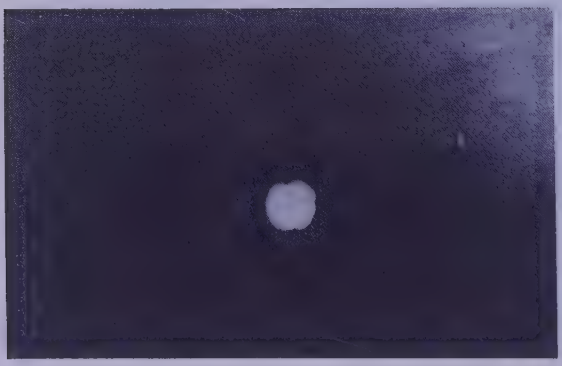


Abb. 24 f
nach 85 Min.

Abb. 24 g
nach 125 Min.

Abb. 24 h
nach 155 Min.

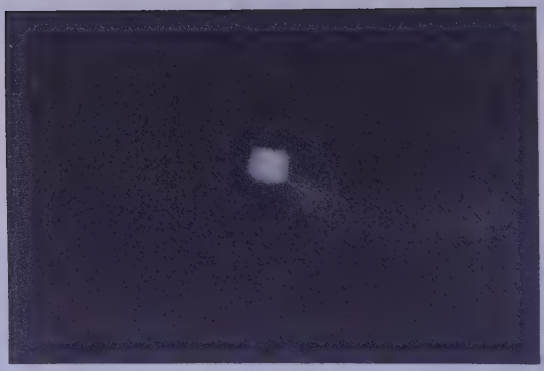


Abb. 24 i
nach 185 Min.

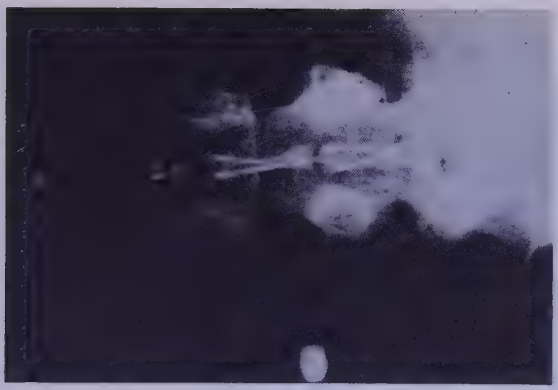


Abb. 25 a
Bei 0. Min.

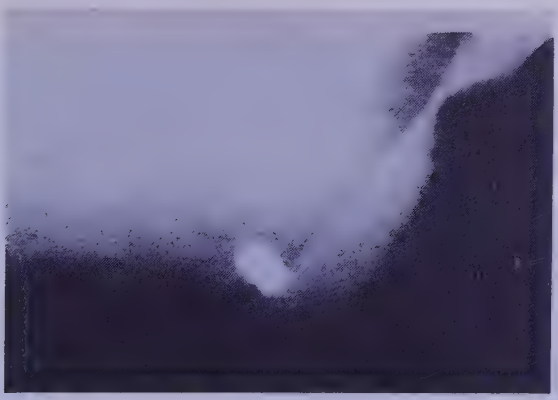


Abb. 25 b
nach 60 Min.

Abb. 25 a-d: Röntgen-Aufnahme nach Einnahme von Bariumsulfat-Eudragit ret 1-Depot-Tabletten in Zeitabhängigkeit im Magen ohne Alkohol. Proband 2.

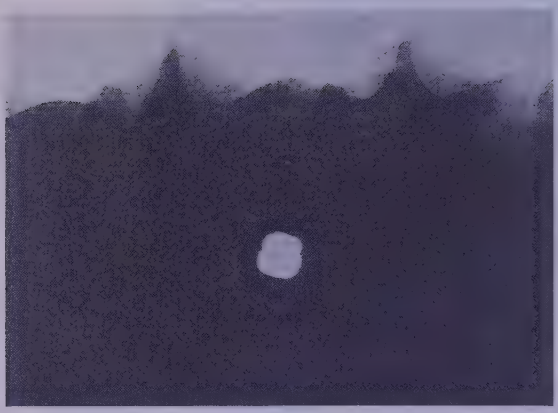


Abb. 25 c
nach 210 Min.

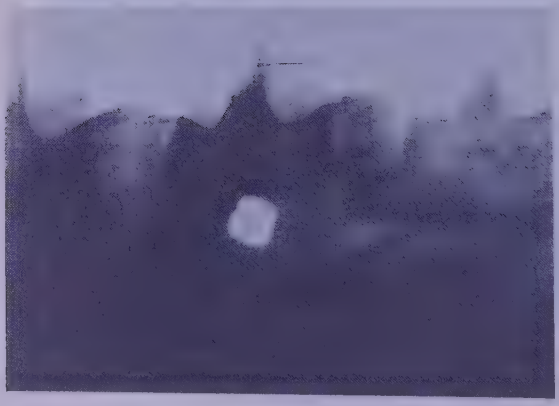


Abb. 25 d
nach 270 Min.

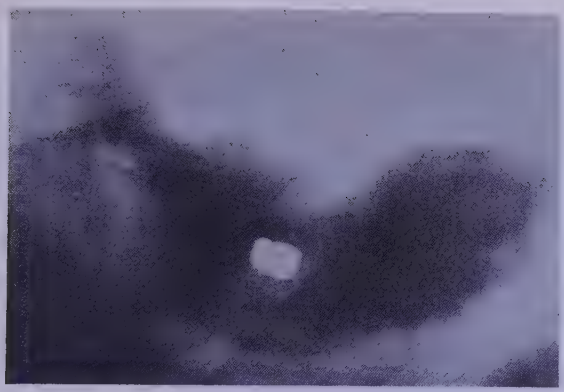


Abb. 26 a
bei 0. Min.

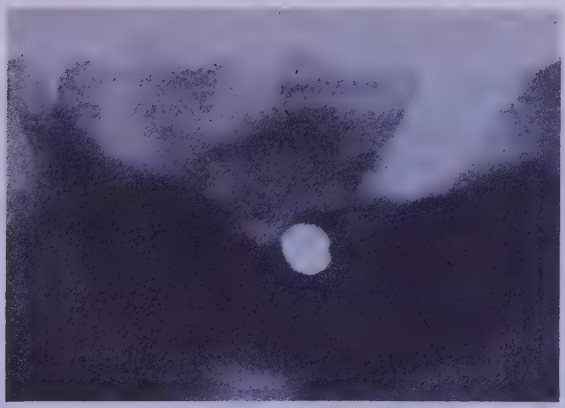


Abb. 26 b
nach 20 Min.

Abb. 26 a-h: Röntgen-Aufnahmen nach Einnahme von Bariumsulfat-Eudragit ret 1-Depot-Tabletten in Zeitabhängigkeit im Magen mit Alkohol. Proband 2.

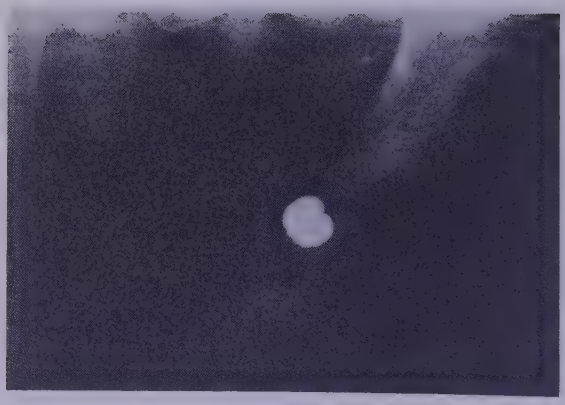


Abb. 26 c
nach 40 Min.

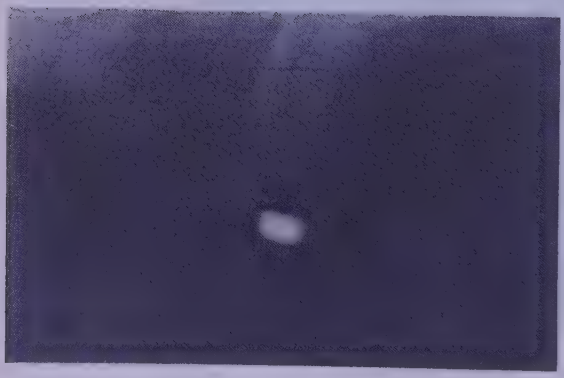


Abb. 26 d
nach 60 Min.

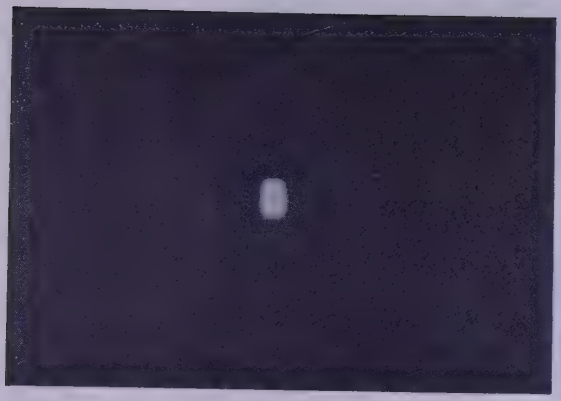


Abb. 26 e
nach 95 Min.

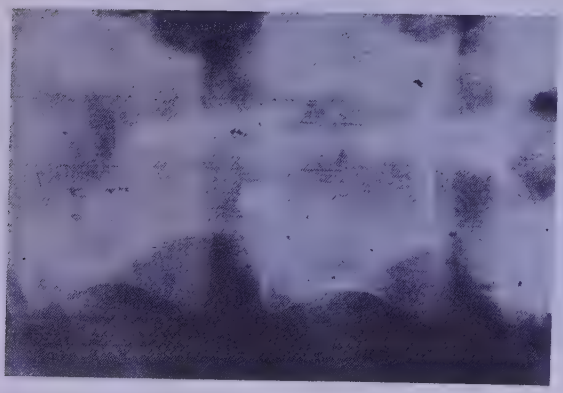


Abb. 26 f
nach 125 Min.

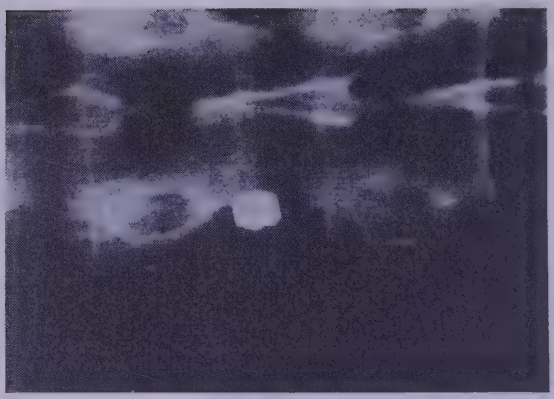


Abb. 26 g
nach 155 Min.

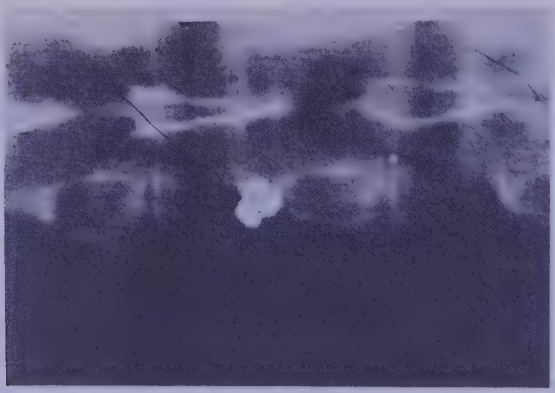


Abb. 26 h
nach 185 Min.

3. Statistische Berechnungen

Die Standardabweichung wurde nach der Gaus'schen Methode der kleinsten Fehlerquadrate berechnet:

$$s = \pm\sqrt{\frac{\Sigma(x_1-\bar{x})^2}{N-1}}$$

s = Standardabweichung

$\bar{x}$ = Mittelwerte

x_1 = Einzelwerte

N = Anzahl der Meßwerte

Für die Berechnung der Signifikanz wurde der t-Test nach Student verwendet.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p kann nach Kenntnis des t-Wertes aus Tabellen entnommen werden.

Sind die Wertpaare zweier Versuchsreihen, die mit 1 und 2 benannt werden, auf Signifikanz zu prüfen, errechnet sich der t-Wert zu:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(N_1-1)\,S_1^2 + (N_2-1)\,S_2^2}{N_1+N_2-2} \cdot \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}\right)}}$$

N = Umfang der Stichprobe bzw. Anzahl der Meßwerte

s = Standardabweichung

$\bar{x}$ = Mittelwert der Einzelwerte

Die obige Gleichung stellt für unsere Zwecke computergerechte Form dar.

Tabelle 10: Löslichkeitsuntersuchungen mit reinen Hilfsstoff-Tabletten (Eudragit ret 1 und Methocel^{R})

a) in 0.1 N HCl

b) in 0.1 N HCl mit 30% Aethanol

Eudragit ret 1-Tabletten

Versuch	1	2	3	$\bar{x}$	$\pm s$
	Tablettengewichtsabnahme (%)				
a)	4.74	6.22	7.11	6.02	1.20
b)	70.00	55.47	59.86	61.77	7.45

Methocel^{R}-Tabletten

Versuch	1	2	3	4	5	6	$\bar{x}$	$\pm s$
	Tablettengewichtsabnahme (%)							
a)	6.80	7.10	6.10	5.50	6.90	7.60	6.66	0.75
b)	6.09	5.59	6.35				6.01	0.39

Tabelle 11: Signifikanzprüfungen der Löslichkeitsuntersuchungen von reinen Hilfsstoff-Tabletten (Eudragit ret 1 und Methocel^{R}) in (a) und (b)

Eudragit ret 1-Tabletten

t	n	p
12.79	4	$0.001 > p$

Methocel^{R}-Tabletten

t	n	p
1.38	7	$0.300 < p$

Tabelle 12: Löslichkeitsuntersuchungen mit reinen Hilfsstoff-Tabletten (Eudragit ret 1 und Methocel^{R})
a) in Phosphat-Puffer pH 6.5
b) in Phosphat-Puffer pH 6.5 mit 30% Aethanol

Eudragit ret 1-Tabletten

Versuch	1	2	3	$\bar{x}$	$\pm s$
	Tablettengewichtsabnahme (%)				
a)	0.00	0.00	0.64	0.21	0.37
b)	40.06	25.60	33.55	33.07	7.24

Methocel^{R}-Tabletten

Versuch	1	2	3	4	$\bar{x}$	s
	Tablettengewichtsabnahme (%)					
a)	90.01	83.20	88.72	83.30	86.31	3.57
b)	3.00	5.20	4.02		4.07	1.10

Tabelle 13: Signifikanzprüfungen der Löslichkeits-untersuchungen von reinen Hilfsstoff-Tabletten (Eudragit ret 1 und Methocel^{R}) in (a) und (b).

Eudragit ret 1-Tabletten

t	n	p
7.85	4	$0.010 > p$

Methocel^{R}-Tabletten

t	n	p
37.76	5	$0.001 > p$

Tabelle 14: Bestimmungen der Oberflächenspannung

a) 0.1 N HCl

b) 0.1 N HCl mit 10% Aethanol

c) 0.1 N HCl mit 30% Aethanol

d) Phosphat-Puffer pH 6.5

e) Phosphat-Puffer pH 6.5 mit 10 % Aethanol

f) Phosphat-Puffer pH 6.5 mit 30 % Aethanol

Versuch	1	2	3	$\bar{x}$	$\pm s$
a)	71.0	73.0	72.5	72.2	1.04
b)	51.9	51.6	51.8	51.8	0.16
c)	37.5	37.2	37.5	37.4	0.17
d)	73.8	73.5	73.5	73.6	0.17
e)	51.9	51.9	51.6	51.8	0.17
f)	36.9	36.9	36.9	36.9	0.00

Tabelle 15: Signifikanzprüfungen zu den Bestimmungen der Oberflächenspannung.

	t	n	p_1
(a) und (b)	33.55	4	$0.001 > p$
(a) und (b)	57.09	4	$0.001 > p$
(d) und (e)	154.19	4	$0.001 > p$
(d) und (f)	367.22	4	$0.001 > p$

Tabelle 16: Bestimmungen der Zerfallszeit von Acetylsalicylsäure-Tabletten.

a) in 0.1 N HCl
b) in 0.1 N HCl mit 10% Aethanol
c) in 0.1 N HCl mit 30% Aethanol

Versuch	1	2	3	4	5	6	$\bar{x}$	$\bar{+}$ s
Zeit				Sek.				
a)	5	10	16	5	5	12	8.83	4.62
b)	30	31	25	39	48	31	34.00	8.19
c)	45	105	65	60	70	115	76.67	27.33

Tabelle 17: Signifikanzprüfungen.

	t	n	p_1
(a) und (b)	6.55	10	0.001$\rangle$ p
(a) und (c)	6.00	10	0.001$\rangle$ p
(b) und (c)	3.66	10	0.010$\rangle$ p

Tabelle 18: Dissolution test der eudragit ret 1-Depot-Tabletten

a) in 0.1 N HCl

b) in 0.1 N HCl mit 30% Aethanol

Versuch		1	2	3	4	5	$\bar{x}$	±s
Zeit (Min.)		gelöste Acetylsalicylsäure (%)						
a)	5	2.31	1.90	2.66	2.45	4.06	2.68	0.82
	10	3.27	2.80	3.36	5.67	6.55	4.33	1.67
	15	3.72	4.15	3.84	4.83	-	4.14	0.50
	30	6.02	6.30	6.72	7.34	9.65	7.21	1.45
	60	11.10	9.83	9.31	11.50	13.33	11.01	1.57
	90	13.16	12.35	12.60	13.39	14.92	13.28	1.01
	120	15.82	13.44	15.82	-	15.39	15.12	1.14
b)	5	4.20	5.95	4.20			4.78	1.01
	10	7.59	7.72	7.31			7.54	0.21
	15	12.37	12.51	12.24			12.37	0.14
	30	22.11	23.05	23.45			22.87	0.69
	60	43.56	40.26	42.24			42.06	1.36
	90	59.15	53.95	57.46			56.85	2.65
	120	70.40	65.65	68.16			68.07	2.38

Tabelle 19: Signifikanzprüfung zu der Dissolution Reihe von Eudragit ret 1-Depot-Tabletten in (a) und (b)

Zeit (Min.)	t	n	p_1
5	3.23	6	0.020 > p
10	3.22	6	0.020 > p
15	27.30	5	0.001 > p
30	17.13	6	0.001 > p
60	28.25	6	0.001 > p
90	34.33	6	0.001 > p
120	39.80	5	0.001 > p

Tabelle 20: Dissolution test der Depot-Tabletten mit Eudragit ret 1

a) in Phosphat Puffer pH 6.5

b) in Phosphat Puffer pH 6.5 mit 30% Aethanol

Versuch		1	2	3	4	5	$\bar{x}$	$\pm s$
Zeit (Min.)		% gelöste Acetylsalicylsäure						
a)	5	5.39	3.74	6.58	3.78		4.87	1.37
	10	6.14	4.48	4.89	5.31		5.21	0.71
	15	7.20	7.82	7.82	7.20		7.51	0.36
	30	10.45	11.26	10.65	10.85		10.80	0.35
	60	16.10	17.09	14.12	15.90		15.80	1.24
	90	20.80	21.45	18.85	20.80		20.47	1.13
	120	23.42	25.16	21.12	24.32		23.50	1.74
b)	5	5.39	7.00	4.55	-	-	5.65	1.25
	10	7.31	7.52	6.90	9.13	8.79	7.93	0.97
	15	9.81	8.16	8.63	10.61	10.44	9.53	1.09
	30	15.67	15.16	13.20	18.76	13.93	15.34	2.15
	60	22.44	25.08	21.12	26.40	22.44	23.48	2.17
	90	23.66	31.20	27.95	33.80	32.50	29.82	4.07
	120	32.89	37.20	32.28	42.88	34.56	35.96	4.31

Tabelle 21: Signifikanzprüfungen der Dissolution Reihe von Eudragit ret 1 Depot-Tabletten in (a) und in (b)

Zeit (Min.)	t	n	p_i
5	0.77	5	$0.50 < p$
10	4.66	7	$0.01 > p$
15	3.51	7	$0.01 > p$
30	4.13	7	$0.01 > p$
60	6.26	7	$0.001 > p$
90	4.40	7	$0.01 > p$
120	5.38	7	$0.01 > p$

Tabelle 22: Dissolution test der Depot-Tabletten mit Methocel

a) in 0.1 N HCl

b) in 0.1 N HCl mit 30% Aethanol

Versuch		1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$	±s
Zeit(Min.)		% gelöste Acetylsalicylsäure								
a)	5	0.70	0.70	3.67	2.60	3.17	2.50		2.22	1.25
	10	0.97	0.86	4.83	3.41	4.51	3.80		3.67	1.74
	15	1.29	1.52	4.74	5.19	4.59	4.09		3.57	1.72
	30	2.25	2.36	5.93	5.53	5.65	5.26		4.49	1.71
	60	3.56	3.60	7.41	7.01	7.65	7.27		6.08	1.95
	90	4.87	4.87	6.64	8.31	9.11	9.08		7.15	1.98
	120	5.88	5.90	10.55	9.57	10.32	10.58		8.80	2.28
b)	5	1.68	1.33	2.10	2.73	2.10	3.17	1.66	2.11	0.65
	10	2.27	2.69	2.69	3.08	2.89	3.99	3.28	2.98	0.55
	15	2.24	2.65	3.23	5.64	3.26	4.65	3.10	3.54	1.19
	30	3.77	5.15	4.35	6.49	5.44	6.07	5.51	5.25	0.94
	60	6.23	8.93	7.98	8.98	8.71	9.54	8.97	8.47	1.09
	90	8.60	11.67	10.72	11.66	11.83	13.15	13.54	11.60	1.63
	120	11.12	12.80	12.60	13.38	13.38	15.05	15.88	13.46	1.58

Tabelle 23: Signifikanzprüfung der Dissolution Reihe von Methocel^{R}-Depot-Tabletten in (a) und (b)

Zeit (Min.)	t	n	p_i
5	0.20	11	$0.900 < p$
10	1.00	11	$0.400 < p$
15	0.03	11	$0.900 < p$
30	1.01	11	$0.400 < p$
60	2.78	11	$0.020 > p$
90	4.45	11	$0.001 > p$
120	4.33	11	$0.010 > p$

Tabelle 24: Dissolution test der Depot-Tabletten mit Methocel^{R}

a) in Phosphat Puffer pH 6.5

b) in Phosphat Puffer pH 6.5 mit 30% Aethanol

Versuch	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$	$\pm s$
Zeit(Min.)	% gelöste Acetylsalicylsäure								
a) 5	4.94	5.99	7.55	5.94	5.05	7.48		6.16	1.14
10	11.10	11.55	16.56	12.55	14.62	17.02		13.90	2.55
15	27.64	27.06	32.56	28.01	31.86	32.81		30.00	2.69
30	61.80	61.69	68.29	60.65	68.13	66.75		64.55	3.54
60	83.36	91.86	85.26	90.14	84.47	90.82		87.65	3.69
90	84.55	92.30	88.01	-	94.85	93.86		90.71	4.33
120	89.05	90.88	88.96	-	95.74	95.72		92.09	3.43
b) 5	5.39	4.76	7.42	2.94	2.91	1.68	2.31	3.92	2.03
10	4.28	4.28	6.90	4.14	5.17	3.04	3.51	4.47	1.26
15	5.64	6.46	7.41	6.01	6.02	3.40	4.62	5.62	1.30
30	6.90	7.24	9.94	8.71	7.90	5.15	5.76	7.37	1.66
60	8.70	10.89	12.80	11.28	11.28	8.38	8.32	10.24	1.76
90	11.70	14.30	16.38	-	-	14.56	10.34	13.45	2.41
120	13.13	17.28	19.07	18.85	16.90	16.00	16.00	16.05	2.01

Tabelle 25: Signifikanzprüfung der Dissolution Reihe von Methocel^{R}-Depot-Tabletten in (a) und (b)

Zeit (Min.)	t	n	p_i
5	2.39	11	$0.050 \geqslant p$
10	8.67	11	$0.001 > p$
15	21.38	11	$0.001 > p$
30	38.34	11	$0.001 > p$
60	49.52	11	$0.001 > p$
90	4.89	8	$0.001 > p$
120	48.63	10	$0.001 > p$

Tabelle 26: Dissolution test der Depot-Tabletten mit Carbopol^{R}

a) in 0.1 N HCl

b) in 0.1 N HCl mit 30% Aethanol

	Versuch	1	2	3	$\bar{x}$	$\pm$ s
	Zeit (Min.)	% gelöste Acetylsalicylsäure				
a)	5	1.33	1.87	2.31	1.77	0.49
	10	2.00	2.41	2.00	2.13	0.24
	15	2.50	3.06	2.45	2.67	0.28
	30	4.20	5.25	4.02	4.49	0.66
	60	6.72	8.11	6.25	7.03	0.98
	90	8.80	11.11	8.65	9.52	1.38
	120	10.50	13.76	11.13	11.79	1.73
b)	5	3.22	3.92		3.57	0.50
	10	4.83	3.86		4.34	0.69
	15	4.35	4.35		4.35	0.00
	30	6.70	9.82		8.26	2.21
	60	10.56	11.88		11.22	0.93
	90	13.65	13.65		13.65	0.00
	120	16.12	15.61		15.86	0.36

Tabelle 27: Signifikanzprüfung der Dissolution Reihe von Depot-Tabletten mit Carbopol^{R} in (a) und in (b)

Zeit (Min.)	t	n	p_i
5	4.01	3	$0.050 \geqslant p$
10	5.49	3	$0.020 > p$
15	8.15	3	$0.010 > p$
30	2.98	3	$0.050 \geqslant p$
60	4.800	3	$0.020 > p$
90	4.02	3	$0.050 \geqslant p$
120	3.13	3	$0.050 \geqslant p$

Tabelle 28: Dissolution test der Depot-Tabletten mit Carbopol^{R}

a) in Phosphat Puffer pH 6.5

b) in Phosphat Puffer pH 6.5 mit 30% Aethanol

	Versuch	1	2	3	4	$\bar{x}$	$\pm s$
	Zeit (Min.)		% gelöste Acetylsalicylsäure				
a)	5	0.63	0.42	0.84	0.42	0.55	0.20
	10	3.03	1.45	-	2.07	2.18	0.80
	15	3.67	2.65	2.45	2.45	2.71	0.58
	30	3.35	4.56	4.55	4.35	4.20	0.58
	60	5.94	7.98	6.99	8.38	7.32	1.09
	90	11.70	10.17	10.71	11.15	10.93	0.65
	120	13.05	14.08	14.70	11.96	13.45	1.20
b)	5	3.73	3.52			3.63	0.15
	10	4.14	4.62			4.38	0.34
	15	5.44	6.12			5.78	0.48
	30	8.30	7.70			8.80	0.42
	60	11.28	11.88			11.58	0.42
	90	14.56	15.14			14.85	0.41
	120	17.28	17.92			17.60	0.45

Tabelle 29: Signifikanzprüfung der Dissolution Reihe von Depot-Tabletten mit Carbopol^{R} in (a) und (b)

Zeit (Min.	t	n	p
5	18.79	4	$0.001 > p$
10	3.55	3	$0.050 \geqslant p$
15	6.33	4	$0.010 > p$
30	9.79	4	$0.010 > p$
60	5.08	4	$0.020 > p$
90	7.50	4	$0.010 > p$
120	4.50	4	$0.050 \geqslant p$

Tabelle 30: Dissolution test der Depot-Tabletten mit Precirol^{R}

a) in 0.1 N HCl

b) in 0.1 N HCl mit 30% Aethanol

	Versuch	1	2	3	4	5	$\bar{x}$	± s
	Zeit(Min.)	% gelöste Acetylsalicylsäure						
a)	5	0.42	0.28	0.31	0.74	0.63	0.47	0.20
	10	0.59	0.41	0.51	1.11	1.10	0.74	0.34
	15	0.84	0.68	0.80	1.49	1.49	1.06	0.40
	30	1.40	1.23	1.43	2.01	2.14	1.64	0.41
	60	2.57	2.05	2.51	3.16	3.23	2.78	0.49
	90	3.18	2.69	3.06	4.03	4.38	3.47	0.71
	120	3.96	3.71	-	4.89	4.85	4.36	0.61
b)	5	2.33	2.73	2.73			2.59	0.19
	10	2.76	3.27	4.10			3.37	0.68
	15	4.08	3.83	4.62			4.17	0.40
	30	4.82	6.32	6.49			5.87	0.92
	60	7.52	8.58	8.97			8.35	0.75
	90	8.58	9.65	9.75			9.32	0.65
	120	13.00	11.46	11.52			11.99	0.87

Tabelle 31: Signifikanzprüfung der Dissolution Reihe von Depot-Tabletten mit Precirol^{R} in (a) und (b)

Zeit (Min.)	t	n	p_1
5	14.71	6	$0.001 > p$
10	7.55	6	$0.001 > p$
15	10.67	6	$0.001 > p$
30	9.26	6	$0.001 > p$
60	12.91	6	$0.001 > p$
90	11.64	6	$0.001 > p$
120	13.79	5	$0.001 > p$

Tabelle 32: Ausscheidung von Gesamtsalicalat nach peroraler Applikation aus Eudragit ret 1-Depot-Tabletten ohne Alkohol

Proband	1	2	3	4	$\bar{x}$	±s
Zeit (Std.)	% der applizierten Dosis					
0- 2	3.02	1.92	3.82	3.34	3.02	0.81
2- 4	11.24	8.03	10.21	9.54	9.75	1.35
4- 6	18.40	15.70	15.15	17.51	16.69	1.52
6- 8	26.07	26.44	25.51	22.66	25.17	1.72
8-10	31.36	33.95	38.83	29.86	33.50	3.93
10-12	38.72	45.28	48.45	38.71	42.79	4.88
12-14	46.19	54.20	56.87	45.58	50.71	5.68
14-16	52.32	62.75	66.87	50.07	58.00	7.01
16-18	56.65	67.72	67.00	54.38	61.43	6.91
18-20	59.20	69.95	69.00	57.50	63.91	6.47
20-22	60.35	71.60	70.50	60.00	65.61	6.30
22-24	60.98	72.57	71.20	63.18	66.98	5.76
24-26	61.21	73.04	72.16	63.58	67.49	5.98
26-28	61.21	73.51	73.30	64.30	68.08	6.28
28-30	61.21	73.51	73.99	64.84	68.38	6.37

Tabelle 33: Ausscheidung von Gesamtsalicylat nach peroraler Applikation aus Eudragit ret 1-Depot-Tabletten mit Alkohol

Proband	1	2	3	4	$\bar{x}$	±s
Zeit (Std.)			% der applizierten Dosis			
0- 2	1.09	7.31	2.44	5.26	4.02	2.80
2- 4	20.11	18.32	26.35	11.61	19.09	6.06
4- 6	37.64	31.43	55.10	20.32	36.12	14.54
6- 8	49.47	42.47	74.48	27.25	48.42	19.70
8-10	56.89	52.74	82.66	36.90	57.89	18.98
10-12	63.88	61.15	87.26	46.72	64.75	16.79
12-14	66.56	69.46	88.66	54.57	69.81	14.12
14-16	69.28	74.89	89.26	59.96	73.35	12.27
16-18	70.09	79.42	89.26	64.00	75.69	11.05
18-20	71.05	83.93	89.44	66.00	77.60	10.92
20-22	71.47	85.46	89.44	68.12	78.62	10.41
22-24	71.62	87.17	89.56	68.62	79.24	10.65
24-26	72.02	88.40	89.56	69.04	79.75	10.73
26-28	72.42	89.74	89.56	69.22	80.23	10.95
28-30	72.42	90.63	89.56	69.71	80.58	11.05

Tabelle 34: Signifikanzprüfung der Exkretionsunter=
suchungen beim Menschen nach peroraler
Applikation

Zeit (Std.)	t	n	p_t
0- 2	0.69	6	$0.500 < p$
2- 4	3.01	6	$0.020 > p$
4- 6	2.66	6	$0.050 \gg p$
6- 8	2.35	6	$0.050 \gg p$
8-10	2.52	6	$0.050 \gg p$
10-12	2.51	6	$0.050 \gg p$
12-14	2.51	6	$0.050 \gg p$
14-16	2.17	6	$0.100 < p$
16-18	2.23	6	$0.100 < p$
18-20	2.10	6	$0.100 < p$
20-22	2.14	6	$0.100 < p$
22-24	2.00	6	$0.100 < p$
24-26	2.00	6	$0.100 < p$
26-28	1.93	6	$0.200 < p$
28-30	1.91	6	$0.200 < p$

Tabelle 35: Zerfallszeitbestimmungen der Natriumhydrogencarbonat-Eudragit ret 1-Tabletten.

a) in 0.1 N HCl

b) in 0.1 N HCl mit 30% Aethanol

Versuch	1	2	3	$\bar{x}$	$\pm s$
a) Zeit(Min.)	23.5	20.5	18.0	20.6	2.75
b) Zeit(Min.)	10.5	12.0	10.5	11.0	0.87

Tabelle 36: Signifikanzprüfung in (a) und (b).

t	n	p_1
5.76	4	$0.010 > p$

Tabelle 37: Zerfallszeitbestimmungen der Bariumsulfat-Eudragit ret 1-Tabletten

a) in 0.1 N HCl

b) in 0.1 N HCl mit 30% Aethanol

Versuch	1	2	3	$\bar{x}$	$\pm s$
a)Zeit (Min.)	286.0	291.0	294.0	290.0	3.33
b)Zeit (Min.)	150.0	155.0	153.0	152.6	2.52

Tabelle 38: Signifikanzprüfungen in (a) und (b)

n	t	p_1
57.34	4	$0.001 > p$

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Aethanol einen Einfluß auf die Liberation von Pharmaka aus einigen Depot-Tabletten hat.

Orientierende in vitro Untersuchungen mit Acetylsalicylsäure-Tabletten, die Eudragit ret 1 bzw. Methocel^{R} als Hilfsstoff enthielten, ergaben bei einer Aethanolkonzentration von 30% im künstlichen Magen- und Jejunumsaft signifikante Änderungen der Freisetzungsgeschwindigkeit.

Bei den mit Eudragit ret 1 hergestellten Tabletten war die Liberation der Acetylsalicylsäure mit 30% Aethanol in künstlichem Magen- und in künstlichem Jejunumsaft wesentlich beschleunigt, während die Liberation aus Tabletten mit Methocel^{R} bei der gleichen Aethanolkonzentration in künstlichem Magensaft wenig vermehrt, in künstlichem Jejunumsaft dagegen verzögert war.

Diese Ergebnisse stimmten im wesentlichen mit dem Löslichkeitsverhalten der reinen, pulverisierten Hilfsstoffe als auch daraus komprimierter reiner Hilfsstofftabletten überein.

In vivo Versuche mit den Eudragit ret 1 enthaltenden Acetylsalicylsäure-Tabletten zeigten bei 4 Versuchspersonen, daß die Gesamtsalicylatausscheidung unter Aethanolbelastung in Form von 120 ml eines klaren Handelsschnapses größer war als ohne Aethanol.

4.

Unter Anwendung der Gleichung von Wagner-Nelson wurden erhöhte Werte für die nach 2 und 4 Stunden resorbierten Arzneistoffmengen gefunden. Dies wird auf eine erhöhte Liberation der Acetylsalicylsäure aus der Depot-Tablette unter Aethanoleinfluß erklärt.

Mit dem wasserlöslichen, aber aethanol-unlöslichen Natriumhydrogencarbonat wurde die Liberation aus Eudragit ret 1-Depot-Tabletten in vitro und in vivo mit der Endoradiosonde verfolgt.

Während die in vitro aufgezeichneten Diagramme der Meßwerte unschwer eine höhere Liberation des Arzneistoffes erkennen lassen, wird bei den in vivo Versuche durch unterschiedliche physiologische Ausgangslage des Magens die Interpretation erschwert. 3 von 4 Versuchspersonen ließen jedoch unter Aethanolbelastung einwandfrei eine verstärkte Bikarbonat-Freisetzung erkennen.

Mit einer dritten Variation des Arzneistoffs, dem sowohl in wäßrigem Milieu als auch in Aethanol unlöslichen Bariumslulfat wurden bei mit Eudragit ret 1 hergestellten Depot-Tabletten die Auflösungserscheinungen im Magen bei 2 Versuchspersonen am Röntgenschirm verfolgt. Bei beiden Probanden ist nach Alkoholgabe eine Deformation an den Umrissen der Tablette erkennbar.

4.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, erstmals einen Einfluß von Aethanol auf die Freisetzung von Wirkstoffen aus Arzneiformen unter Alkoholbelastung festzustellen. In der Literatur findet man immer wieder Arbeiten, die auf metabolische Veränderungen bei derartigen Belastungen hinweisen; es wurde bis= her jedoch noch nicht eine Beeinflussung der ersten biopharmazeutischen Phase untersucht.
Auf Grund unseres noch begrenzten Untersuchungs= materials glauben wir die folgenden allgemeinen Hinweise geben zu können:

1) Grundsätzlich muß eine Veränderung der Liberation unter gleichzeitiger Aufnahme alkoholischer Ge= tränke in Betracht gezogen werden. Erwartungsge= mäß sollte hierbei die verwendete Konzentration eine wesentliche Rolle spielen. Ob bei gewöhn= lichen Trinkgewohnheiten von leichteren alkoho= lischen Getränken, wie Wein oder Bier, eine signi= fikante Beeinflussung erfolgt, erscheint fraglich, muß jedoch weitere Untersuchungen abgeklärt werden. Berücksichtigung sollte jedoch die Aufnahme stär= kerer alkoholischer Getränke finden, wobei vor allem eine Gefahr bei nicht gewöhnlichen Trinkge= wohnheiten gesehen wird, wie z.B. Aufnahme sehr großer Mengen in kurzer Zeit, direktes Eingeben des Medikaments in das Getränk kurz vor der Einnahme usw.

4.

2) Es muß das Verhalten jeder Arzneiform in alkoholischen Getränken überprüft werden, wenn auf Grund der physikalischen Eigenschaften der Wirk- und Hilfsstoffe ein unterschiedliches Verhalten in biologischen Flüssigkeiten und in mit Aethanol versetzten biologischen Flüssigkeiten erwartet werden kann. Hierbei sollten vor allem unterschiedliche Löslichkeiten in wäßriger und aethanolischer Lösung eine wichtige Rolle spielen. Liegen derartige unterschiedliche Löslichkeiten vor, so sollte die Menge, in der Wirk- und Hilfsstoffe zueinander vorliegen, ebenfalls nicht ohne Einfluß sein.

Wir glauben, daß dieses Problem bei der weiteren Entwicklung von Arzneiformen nicht außer Betracht gelassen werden sollte.

5. Experimenteller Teil

Wirk- und Hilfsstoffe

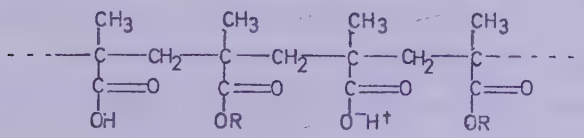
Als Wirkstoffe wurden verwendet:

"Acetylsalicylsäure DAB 7" der Firma Merck,
"Natriumhydrogenkarbonat gepulvert reinst DAB 7"
der Firma Merck,
"Bariumsulfat reinst für Röntgenuntersuchungen DAB 7"
der Firma Merck.

Als Hilfsstoffe wurden verwendet:

Eudragit ret 1 (PM) 70020

Eudragit ret 1 (PM) ist eine Weiterentwicklung der bekannten Eudragit-Typen L und S, Polyelektrolyte auf Methacrylat-Basis; (PM) = Pulvermasse. Die Verbindung wurde von der Firma Röhm GmbH dankenswerterweise zur Verfügung gestellt.
Eudragite sind Mischpolymerisate aus Methacrylsäure und deren Estern, vornehmlich dem Methylester.
Je nach Mengenverhältnis der Säure- bzw. Ester-Komponente ist die Löslichkeit bei sauren und basischen pH-Werten unterschiedlich.



EudragitL/S

Methocel^{R} 65 HG STD 4000 CPS

Die Substanz wurde dankenswerterweise von der Firma Dow Chemical International GmbH zur Verfügung gestellt.

Methocele sind Gemische des Mono- und Di-Methylaethers der Cellulose in unterschiedlichem Mengenverhältnis. Die verschiedenen Methocel-Typen enthalten zusätzlich wechselnde Mengen Hydroxyaethyl- und Hydroxypropylaether-Gruppen.

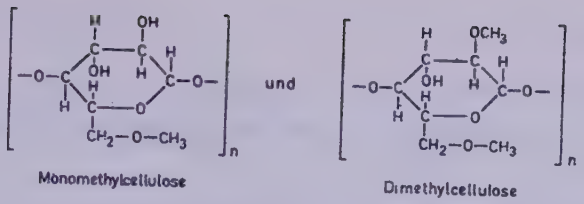
Methylcellulose stellt ein nichtionogenes, halbsynthetisches Molekül dar; mit einigen Säuren, z.B. Eisessig, bildet es Oxonium-Ionen.

Methocel 65 HG hat einen Hydroxymethyl-Anteil von 27-29% und einen Hydroxypropyl-Anteil von 4-7.5%; das verwendete Präparat hat in 2%-iger Lösung bei 20° eine Viskosität von 4000 cP (33).

Durch die mit Wasser erfolgende Hydratisierung wird das makromolekulare Gitter erweitert und für weitere Wassermoleküle aufnahmefähig: die Substanz quillt, bildet ein kolloidales Gel und geht bei etwa 1%-iger Konzentration schließlich in eine Sollösung über.

Die mit Wasser gebildete Oxoniumstruktur ist sehr schwach; sie wird bereits durch Erwärmen auf ca. 60° aufgehoben: die Substanz flockt aus.

In Aethanol, Aether und Chloroform ist Methocel^{R} unlöslich.

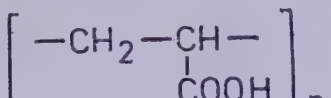


Monomethylcellulose

Dimethylcellulose

Carbopol 934^{R}

Carbopol^{R} ist ein reines Acrylsäurepolymerisat der allgemeinen Formel:



Die Löslichkeit in Wasser ist schlecht, mit Alkalien löst sich Carbopol^{R} unter Salzbildung; es ist ein rein anionischer Polyelektrolyt.

Gele des Carbopols reagieren auf Zusatz von Elektro= lyten empfindlich, teils mit Ausfällung, teils mit Viskositätsabnahme. Aethanol erniedrigt die Viskosität ebenfalls; bei Zusatz von ca. 35% Aethanol tritt Koagulation ein (18).

Precirol^{R}

Die Substanz wurde von "Etablissement Gattefossé SFPA; deutsche Vertretung C.H. Erbslöh" dankenswerterweise zur Verfügung gestellt.
Precirol ist ein Gemisch aus Glycerin und einigen seiner Ester mit Palmitin- und Stearinsäure (34).

40% Vollester: Palmito-Stearin-Triglycerid

45% Partial(-di-)ester: Palmito-Stearin-Diglycerid

14% Partial(-mono-)ester: Stearin-Monoglycerid

1% Glycerin

R_1 = Stearyl- CH_3-$(CH_2)_{16}$-CO-
R_2 = Polmityl- CH_3-$(CH_2)_{14}$-CO-

Allgemeine Angaben

Die Zerkleinerung kristalliner Substanzen erfolgte in der Labor-Fliehkraft-Kugelmühle Pulverisette 6 der Firma Fritsch.

Siebungen wurden mit der Labor-Siebmaschine für Korngrößenanalysen, Retac 3D, der Firma Retsch nach DIN 4188 ausgeführt.

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche der Acetylsalicylsäure erfolgte durch das Verfahren der Tieftemperatur-Stickstoff-Absorption (BET-Methode). Es wurde mit einem Areameter, Bauart Ströhlein, gearbeitet. Die Vorbehandlung der Proben zwecks Gasabsorption erfolgte durch 2-stündiges Spülen mit Stickstoff bei Raumtemperatur.

Die Härte der hergestellten Tabletten wurde mit dem Bruchfestigkeitstester, Type TBT, der Firma Erweka bestimmt.

Die Bestimmung der Wasserstoff-Ionenkonzentration erfolgte mit einem pH-Meter (Knick pH, Typ 26), dessen pH-Skala mittels Standard-Pufferlösungen von pH 1 und pH 7 kalibriert wurde. Als Bezugs- und Indikator-Elektrode diente eine Einstabmeßkette mit Kalomel- und Glas-Potential (Typ: 401-s).

Die Bestimmung der Oberflächenspannung verschiedener Flüssigkeiten gegen Luft erfolgte mit dem Interfacial-Tensiometer nach Lecomte du Noüy bei 20°. Die gemessenen Werte werden in $dyn \cdot cm^{-1}$ angegeben.

Die Bestimmung der Zerfallszeit von Tabletten erfolgte auf einer Schüttelapparatur der Firma Braun Typ V 85, in 50 ml auf 37° vortemperierter Untersuchungsflüssigkeit in 100 ml Spitzkolben.

Schüttelfrequenz 160 U/min.

Löslichkeitsuntersuchungen mit Hilfsstoff-Tabletten

Die nativen Hilfsstoffe wurden ohne Wirkstoffzusatz direkt zu Tabletten ohne Facettenrand und ohne Bruch=kerbe gepreßt.

Durchmesser:	11 mm
Gewicht:	250 mg
Härte:	2 kg

Die zu untersuchenden Tabletten, genau gewogen, wurden mit je 50 ml auf 37° vortemperierter Untersuchungs=flüssigkeit in 100 ml Spitzkolben auf einer Schüttel=apparatur (Firma Braun Typ V 85) 2 Stunden lang bei 37° bewegt; Schüttelfrequenz 180 U/Min. Die Tabletten wurden anschließend entnommen und bis zur Gewichts=konstanz bei 40° getrocknet. Eine chemische Veränderung der Hilfsstoffe war bei dieser Temperatur nicht zu er=warten. Die Differenz zwischen Einwaage und Tabletten-Rückstand wurde als Gewichtsabnahme prozentual gegen die ursprüngliche Tablette in % angegeben.
Es wurden je drei Bestimmungen durchgeführt.

Herstellung von Wirkstoff-Tabletten

a) Acetylsalicylsäure-Tabletten

Acetylsalicylsäure crist. (Firma Merck) wurde mit der Pulverisette 6 zerkleinert; nach Korngrößenauftrennung mit der Siebapparatur wurde die Fraktion kleiner als 125 µm zur Tablettierung verwendet.
Die spezifische Oberfläche dieser Fraktion betrug im Mittel 1.18 m^2/g.
Tabletten der nachfolgenden Zusammensetzung ergaben sehr geringe Zerfallszeiten.

Acetylsalicylsäure < 125 µm	250 Teile
Rehocel^R	90 Teile
Aerosil^R	10 Teile
	350 Teile

Die Bestandteile wurden maschinell gemischt und zu Preßlingen von 20 mm Durchmesser und 2 mm Höhe gepreßt. Die Preßlinge wurden abbauend granuliert.
Die Granulatfraktion - kleiner als Sieb IV (DAB 7) - wurde zu Tabletten verpreßt.

Durchmesser:	11mm
Härte: :	ca. 4 kg
Zerfallszeit:	25"

b) Acetylsalicylsäure-Tabletten mit Eudragit ret 1

Acetylsalicylsäure <125 µm	250 Teile
Eudragit ret 1	50 Teile
Talcum	35 Teile
	335 Teile

Die Bestandteile wurden durch Sieb V (DAB 7) ge= geben, maschinell gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Härte: 3.5 kg

Durchmesser: 11 mm

c) Acetylsalicylsäure-Tabletten mit Methocel^{R}

Acetylsalicylsäure <125 µm	250 Teile
Methocel^{R}	125 Teile
Magnesiumstearat	10 Teile
	385 Teile

Die Bestandteile wurden durch Sieb V (DAB 7) ge= siebt, maschinell gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Härte: 3.5 kg

Durchmesser: 11 mm

d) Acetylsalicylsäure-Tabletten mit Carbopol^{R} (35)

Acetylsalicylsäure <125 µm	250 Teile
Carbopol^{R}	106.5 Teile
Lactose	268.5 Teile
Maisstärke	75 Teile
Magnesiumstearat	30 Teile
	730 Teile

Die Bestandteile wurden maschinell gemischt und zu Preßlingen von 20 mm Durchmesser und 2 mm Höhe ge= preßt.

Diese Preßlinge wurden abbauend granuliert. Die Granulatfraktion - kleiner als Sieb IV und größer als Sieb V (DAB 7) - wurde zu Tabletten verpreßt.

Härte: 8 kg
Durchmesser: 16 mm

e) Acetylsalicylsäure-Tabletten mit Precirol^{R} (34)

Acetylsalicylsäure $<$ 125 µm	250 Teile
Precirol^{R}	75 Teile
Talcum	25 Teile
	350 Teile

Die Bestandteile wurden gesiebt. Precirol^{R} wurde unter Erwärmen in Isopropanol gelöst und die Acetylsalicylsäure damit zu einer knetbaren Masse verarbeitet. Unter Verwendung eines Oszillationsgranulators wurde dispergiert. Nach kurzem Trocknen bei 40° C wurde durch Sieb IV gegeben, der erforderliche Anteil Talcum zugesetzt und zu Tabletten verpreßt.

Härte: 2.5 kg
Durchmesser: 11 mm

f) Natriumbikarbonat-Tabletten mit Eudragit ret 1

Natriumbikarbonat	600 Teile
Eudragit ret 1	125 Teile
Talcum	84 Teile
	809 Teile

Die Bestandteile wurden durch Sieb V (DAB 7) ge=
geben, maschinell gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Härte: 3.5 kg
Durchmesser: 13 mm

g) Bariumsulfat-Tabletten mit Eudragit ret 1

Bariumsulfat	250 Teile
Eudragit ret 1	50 Teile
Talcum	35 Teile
	335 Teile

Bariumsulfat und Eudragit ret 1 wurden mit einem Aethanol/Wasser-Gemisch angefeuchtet und durch Sieb IV (DAB 7) granuliert.
Nach Trocknen bei 40° C wurde von Pulverbestand=teilen befreit, Talcum zugesetzt und zu Tabletten verpreßt.

Härte: 3.5 kg
Durchmesser: 7 mm

Dissolution test

Die Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit erfolgte mittels der Bechermethode nach Levy (36) in der folgenden Modifizierung:
Es wurde ein 500 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer und angeschmolzenem Rührerblatt verwendet; die gesamte Versuchseinrichtung wurde im auf 37° temperierten Wasserbad gehalten. In einem der seitlichen Stutzen wurde ein Thermometer, in dem anderen eine Glasfritte G 1 (100-160 µm) angebracht, um die laufenden Proben filtratrein entnehmen zu können.

Rührgeschwindigkeit: 60 UpM
Abstand Rührer-Kolbenboden: 1 cm

Als künstlicher Magensaft wurde 0.1 N HCl, als künstlicher Jejunumsaft Phosphat-Puffer pH 6.5 (37) verwendet.
Eine Berücksichtigung der hydrolytisch gebildeten Salicylsäure erfolgte nicht, da die bei den durchgeführten in vitro Versuchsreihen ermittelten Werte gering waren.

Exkretionsuntersuchungen nach peroraler Applikation

Versuchspersonen

Für die Applikation der Acetylsalicylsäure-Depot-Tablet= ten mit Eudragit ret l als Hilfsstoff mit Alkohol und ohne Alkohol standen jeweils 4 Probanden zur Verfügung.

Proband	1	2	3	4
Gewicht (kg)	76	54	69	84
Geschlecht	♂	♀	♂	♂
Alter (Jahre)	33	27	32	57

Einnahme und Harnentnahme

Alle Probanden erhielten Tabletten mit 250 mg Acetyl= salicylsäure und tranken 50 ml Wasser unmittelbar danach.

Nach morgendlicher nüchterner Tabletteneinnahme er= folgte die erste Nahrungsaufnahme 2 Stunden nach der Applikation. In den Versuchen unter Alkoholbelastung erhielten die Probanden 20 Minuten nach der Einnahme der Depot-Tablette 40 ml bzw. 120 ml eines klaren Schnapses (Doornkaat^{R}) mit einem Gehalt von 38% Aethanol.

Nach jeder Harnentnahme wurden 50 ml Wasser getrunken, ansonsten normale Kost ohne Zusatz von Konservierungs= mittel und ohne zusätzliche Flüssigkeit.
Die Urinfraktion vor der Einnahme diente als Leerprobe. Die Harnentnahme erfolgte in zweistündigen Abständen und wurde bei allen Versuchsreihen 30 Stunden durchge= führt.

Bestimmung der Gesamtsalicylate im Harn

Im gesammelten Urin wurden die Gesamtsalicylate nach L e v y und P r o c k n a l (25) bestimmt. 3.0 ml Harn wurden mit 3.0 ml konzentrierter Salzsäure 16 Stunden bei 100° C in einer geschlossenen Ampulle von 10 ml hydrolisiert. 2.0 ml des Hydrolisats wurden mit 30.0 ml Tetrachlorkohlenstoff 5 Minuten extrahiert. 10.0 ml der organischen Phase wurden mit 5 ml Fe(III)-Reagenzlösung unter fünfminütigem Schütteln zur Reak=tion gebracht. Die Extinktion der wäßrigen Phase wurde bei 530 nm in 1 cm Küvetten nach 20 Minuten gemessen. Die Färbung ist 60 Minuten stabil.

Fe(III)-Reagenzlösung: 5.0 Stammlösung [1.0 g $Fe(NO_3)$ zu 100 ml 0.07 N HNO_3] wurden mit Wasser zu 100.0 aufgefüllt.

Untersuchungen mit der Endoradiosonde

Die Untersuchungen erfolgten in der von Eckert (29) beschriebenen Anordnung.
Als Gerät wurde ein pH-Messempfänger-System der Firma Telefunken mit Heidelberger Kapsel verwendet.
Die Gürtelantenne der Meßeinrichtung wurde in Magenhöhe umgeschnallt; die Messungen wurden an den liegenden Probanden durchgeführt.
Mit allen Probanden wurden je 2 bzw. 3 Versuchsreihen durchgeführt, einmal ohne (mit Tablette), einmal mit (ohne Tablette bzw. mit Tablette) Alkohol.
Am Tag vor dem Versuchsbeginn wurde bezüglich Nahrungs-, Alkohol-, und Arzneimittelaufnahme Abstinenz gehalten.
Die Versuche wurden zwischen 8^{00} und 10^{00} morgens begonnen. Es standen 4 Probanden zur Verfügung:

Proband	5	6	7	8
Gewicht (kg)	63	70	48	69
Geschlecht	♂	♂	♀	♂
Alter (Jahre)	32	30	24	26

Radiographie mit Bariumsulfat-Depot-Tabletten

Die Untersuchungen erfolgten in dem "Bariumsulfat-Forschungsinstitut", Berlin 65.
Gerät "Siemens Siroskop mit einem Tridoros 5 S";
Kamera "Eugnost", Filmmaterial "Ferrania".
Mit 2 Probanden wurden je 2 Versuchsreihen durchgeführt, einmal ohne, einmal mit Alkohol.

Am Tag vor dem Versuch wurde bezüglich Nahrungs-, Alkohol-, und Arzneimittelaufnahme Abstinenz gehalten. Die Versuche wurden zwischen 8^{00} und 10^{00} Uhr morgens begonnen.

Es standen 2 Probanden zur Verfügung:

Proband	1	2
Gewicht (kg)	69	70
Geschlecht	♂	♂
Alter (Jahre)	27	30

6. Literatur

1) Ritschel, W.A., Angewandte Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S.256

2) wie 1) S.178

3) wie 1) S.52

4) wie 1) S.170

5) wie 1) S.315

6) wie 1) S.310

7) Crounse, R.G., J. Invest. Derm. 37., 529 (1961)

8) Kohn, K.W., Nature 191., 1156 (1961);
Weinberg, E.S., Antibiot. Chemotherapia 4., 35 (1953)

9) Schorn, G., Dtsch. Apotheker-Ztg. 113., 958 (1973)

10) Speiser, P., Dtsch. Apotheker-Ztg. 113., 1407 (1973)

11) Wagner, J.G. Biopharmaceutics and Relevant Pharmakokinetics, Drug Intelligence Publications Hamilton, S.10

12) Amsel, G., Levy, G., Proc. Soc., Exptl. Biol. Med. 135., 813 (1970)

13) Leonards, R.J., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 110., 304 (1962)
Morgan, A.M., Truitt, E.B., J. pharmac. Sci. 54., 1640 (1965);
Cotty, V., Zurzola, F., Beezley, T., and Rodgers, A., J. pharmac. Sci. 54., 868 (1965)

14) Shore, P.A., Brodie, B.B., Hogben, C.A.M., J. Pharmacol. Exptl. Therap. 119., 361 (1957);
Schanker, L.S., Shore, P.A., Brodie, B.B., Hogben, C.A.M., J. Pharmacol. Exptl. Therap. 120., 528 (1957)

15) Levy, G., J. pharmac. Sci. 54., 959 (1965)

16) Kürzinger, R., Dtsch. Gesundheitswes. 24., 1646 (1969)

17) Münzel, K., Büchi, J., Schultz, O.E., Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1959, S. 84

18) wie 17) S.314

19) wie 17) S.308

20) Lehmann, K., Vortrag Kongress der "Japan Industrial Technology Association" Tokyo, 1967

21) Huber, H.E., Dale, L.B. and Christenson, G.L., J. pharmac. Sci. 55, 974 (1966)

22) Kohlrausch, F., Praktische Physik, B.G. Teubner, Stuttgart, 1968, Band 3, S.53

23) Dibbern, W., Wirbitzki, E., Pharmaz. Ztg. 116., 1848 (1971)

24) Hollister, L., Levy, G., J. pharmac. Sci. 54., 1126 (1965)

25) Levy, G. Procknal, J.A., J. pharmac. Sci. 57., 1330 (1968)

26) Wagner, J.G., Drug Intell. 2., 126 (1969)

27) Nelson, E., J. pharmac. Sci. 49., 437 (1960);
Wagner, J.G., Nelson, E., J. pharmac. Sci. 52., 610 (1963);
Wagner, J.G., Nelson, E., J. pharmac. Sci. 53., 1392 (1964)

28) Hochberg, K., Nöller, H.G., Kelly, T., Münchener med. Wschr. 106., 789 (1964)

29) Eckert, T., Arzneimittel-Forsch. 17., 645 (1967)

30) Schleier, E., Zeitschrift für Angewandte Bäder- und Klimaheilkunde, 15., 528 (1968)

31) Küster, F.W., Thiel, A., Logaritmische Rechentafel, 100. Auflage, S.133

32) Ottenjann, R., Med. Klin. 62., 489 (1967)
Ottenjann, R., Fortschr. Med. 84., 373 (1966)

33) Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor KG, Aulendorf i. Württ. 1971, S.374

34) Ritschel, W.A., Ritschel-Beurlin, G., Präparative Pharmazie, 5., 59 (1969)

35) Baun, D.C., Walker, G.C., Pharmac. Acta Helvetia, 46., 94 (1971)

36) Levy, G., Hayes, B., New England J. Med., 262., 1053 (1960);
Levy, G., Hollister, L.E., J. pharmac. Sci. 53., 1446 (1964)

37) Rauen, H.M., Biochemisches Taschenbuch, Springer Verlag, Berlin Göttingen, Heidelberg, New York, 1964, 2. Teil. S.93

38) Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, J. R. Geigy AG, Pharma, Basel, 7. Aufl., S. 643

Lebenslauf

Am 15. 1. 1941 wurde ich als Sohn des Beamten Ali Naci Topaloglu und seiner Ehefrau Lemon geb. Öksüz in Ilgin/ Türkei geboren.

Ab Herbst 1947 besuchte ich in Görele die Grundschule und trat nach 5 Jahren in die Mittelschule in Giresun ein. 1955 wechselte ich in das Lyceum in Istanbul und bestand dort 1958 die Abschlußprüfung.

Im Wintersemester 1958/1959 begann ich mit dem Pharmazie= studium an der Universität Istanbul. Nach dem Staatsexamen trat ich im September 1964 als Stabsapotheker in Ankara in die türkische Armee ein. Nach Beendigung des Militärdienstes kaufte ich mir im September 1966 eine Apotheke in Gemlik, die ich später verkaufte. Im Februar 1969 fing ich als Assistent an der Privathochschule für Pharmazie bei Professor H. Loth in Istanbul an.

Im März 1970 besuchte ich in Arolsen in Hessen das Goethe-Institut und kam im Mai nach Berlin, wo ich im Winter= semester 1970/1971 unter Anleitung von Professor K.-H. Frömming am Pharmazeutischen Institut mit der vorliegenden Arbeit begann.